

# 双吡啶马来酰亚胺衍生物 GZWM-051 对 HEL 细胞周期及分化的影响\*

刘务玲<sup>1,2</sup>, 姚尧<sup>1,2</sup>, 陈娟<sup>1,2</sup>, 吴昌学<sup>2</sup>, 宋晶睿<sup>1,2</sup>, 王春林<sup>1,2</sup>, 邱剑飞<sup>1,2</sup>,  
王立平<sup>1</sup>, 朱伟明<sup>1,3</sup>, 龙群<sup>1,2\*\*</sup>, 李艳梅<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014; 2. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550025; 3. 中国海洋大学, 山东 青岛 266100)

**[摘要]** 目的: 研究双吡啶马来酰亚胺衍生物 GZWM-051 (简称化合物 GZWM-051) 对人白血病 HEL 细胞周期及分化的影响。方法: HEL 细胞分为对照组 (DMSO 处理) 和化合物 GZWM-051 组 (0.025、0.050、0.100  $\mu\text{mol/L}$  化合物 GZWM-051 处理, 分别为低剂量、中剂量、高剂量组), 采用流式细胞术检测细胞周期及分化水平, 采用 Western blot 法检测细胞 Cyclin B1、c-Myc、STAT3 及 P-STAT3 蛋白表达水平。结果: 处理 24 h 后, 与对照组 HEL 细胞相比, 化合物 GZWM-051 中、高剂量组 HEL 细胞处于 G1 和 S 期细胞数量显著减少, 处于 G2 期的数量显著增加, 差异有高度统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 相比对照组, 作用 48 h 后化合物 GZWM-051 低、中、高剂量组 HEL 细胞的 CD41a 和 CD71 均上调; 与对照组 HEL 细胞对比, 中剂量及高剂量化合物 GZWM-051 组 HEL 细胞生长相关蛋白 c-Myc 表达水平降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与对照组 HEL 细胞对比, 低、中及高剂量的化合物 GZWM-051 组 HEL 细胞的 P-STAT3 表达水平降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 中、高剂量化合物 GZWM-051 组 HEL 细胞周期蛋白 Cyclin B1 表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。结论: 化合物 GZWM-051 不仅能诱导白血病 HEL 细胞发生 G2 周期阻滞, 促进其向巨核及红系进行分化, 抑制细胞恶性增殖, 还能失活 STAT3 关键通路。

**[关键词]** 白血病; 双吡啶马来酰亚胺衍生物; 分化; G2 期阻滞; 信号转导子和转录激活子 3; 人红白血病细胞系

**[中图分类号]** R915 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)09-0993-06

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.09.001

## Effect of Bisindolylmaleimide Derivative GZWM-051 on HEL Cell Cycle and Differentiation

LIU Wuling<sup>1,2</sup>, YAO Yao<sup>1,2</sup>, CHEN Juan<sup>1,2</sup>, WU Changxue<sup>2</sup>, SONG Jingrui<sup>1,2</sup>, WANG Chunlin<sup>1,2</sup>,  
QIU Jianfei<sup>1,2</sup>, WANG Liping<sup>1</sup>, ZHU Weiming<sup>1,3</sup>, LONG Qun<sup>1,2</sup>, LI Yanmei<sup>1,2</sup>

(1. The Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province, Chinese Academy of Sciences,  
Guiyang 550014, Guizhou, China; 2. Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou;  
3. Ocean University of China, Qingdao 266100, Shandong, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of bisindolylmaleimide derivative GZWM-051 (abbreviated as compound GZWM-051) on cell cycle and differentiation of human leukemia HEL cells. **Methods:** HEL cells were divided into control group (DMSO treatment) and treatment groups (low dose 0.025, medium dose 0.050, high dose 0.100  $\mu\text{mol/L}$  compound GZWM-051). Cell cycle and differentiation were assayed using flow cytometry. The expression levels of Cyclin B1, c-Myc, STAT3 and P-STAT3 were detected by Western blot. **Results:** After treatment for 24 h, compared with control group, the

\*[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81700169)

\*\* 通信作者 E-mail: liyanmei518@Hotmail.com; long-qun@Hotmail.com

网络出版时间: 2019-09-16 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190916.2137.001.html>

cell numbers in G1 and S phases were significantly decreased in medium and high dose groups, while the cell numbers in G2 phase were remarkably increased ( $P < 0.01$ ). At 48 h after the treatment, the expression levels of CD41a and CD71 were upregulated relative to control group, while the expression levels of c-MYC and Cyclin B1 was downregulated in both medium and high dose treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). In addition, the treatment downregulated phosphorylation levels of STAT3 ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Compound GZWM-051 can not only induce G2 cycle arrest and differentiation in leukemia HEL cells, but also inactivate STAT3.

[**Key words**] leukemia; bisindolylmaleimide derivative; differentiation; G2 phase arrest; signal transducer and activator of transcription-3; human erythroleukemia cell line

白血病(leukemia)是危害人类健康的恶性血液疾病<sup>[1]</sup>,美国癌症协会预测 2019 年美国将有 22 846 人死于白血病,并且白血病仍会是第六大癌症<sup>[2]</sup>。目前,白血病的主要治疗方法是化疗和放疗<sup>[1]</sup>,但白血病细胞对化疗药物的耐药性是临床治疗的主要障碍<sup>[3]</sup>。因此,探索新的白血病化疗药物具有重要的医学意义。已有研究显示,诱导细胞分化可作为一种有效抑制多种癌症细胞的新思路<sup>[4-5]</sup>,且细胞周期检查点抑制剂对白血病、实体肿瘤有一定的治疗效果<sup>[6]</sup>,这使通过细胞分化和细胞周期阻滞途径抑制癌细胞增殖的化合物有着重要的应用前景。1982 年, Martin 等<sup>[7]</sup>科学家首次报道从白血病病人外周血中分离并建立了 HEL (human erythroleukemia) 细胞系,自此 HEL 细胞系作为人白血病细胞模型广泛用于科学研究<sup>[8-11]</sup>。双吲哚马来酰亚胺及其衍生物主要用于抑制蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)<sup>[12-13]</sup>,但双吲哚马来酰亚胺衍生物 GZWM-051 (简称化合物 GZWM-051) 对白血病细胞的周期及分化的影响未见报道。因此,本研究就化合物 GZWM-051 对 HEL 细胞系的周期及分化的影响进行探讨,报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料和仪器

**1.1.1 细胞、药物和试剂** 人红白血病 HEL 细胞系为贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室保存。化合物 GZWM-051 由中国海洋大学朱伟明教授课题组设计合成,相对分子量为 638,纯度 95% 以上。细胞分化抗体 CD61、CD41a、CD235a、CD71 购自美国 Thermo Fisher 公司, PBS 缓冲液、二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO)、细胞周期碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 染料及 RNAase 及试剂购自北京索莱宝科技有限公司,蛋白裂解液

(radio-immunoprecipitation assay, RIPA)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶快速配置试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司, PVDF 膜购于美国 Bio-Rad 公司, 蛋白内参 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、c-Myc、Cyclin B1、STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)、P-STAT3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3) 抗体购自美国 Abcam 公司, 荧光标记抗兔二抗购自美国 CST 公司。

**1.1.2 主要仪器** Microfuge 20R 冷冻离心机购自美国 Beckman 公司, SDS-PAGE 电泳转膜仪购自美国 Bio-Rad 公司产品, Synergy2 酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司, NovoCyte 2040R 流式细胞仪购自杭州安捷伦生物有限公司, Odyssey CLX 双色红外激光成像系统购自美国 LI-COR 公司。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞周期测定** 取  $2 \times 10^6$  个对数生长期细胞, 铺于 6 孔板中, 分别加入 0.025、0.050、0.100  $\mu\text{mol/L}$  化合物 GZWM-051 作为低剂量、中剂量和高剂量组, 以 DMSO 为对照组; 作用 24 h 后, 用离心管收集细胞, 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液; 用 PBS 轻轻冲洗细胞, 洗 3 次; 接着 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液; 加入 75% 乙醇 1 mL 固定细胞, 置  $-20^\circ\text{C}$  固定处理过夜; 取出样品 1 500 r/min 离心 5 min 去除乙醇上清液, 用 PBS 洗涤细胞后去除上清液; 加入 500  $\mu\text{L}$  的 PBS 重悬细胞, 转移至 1.5 mL 离心管中, 加入 RNAase 酶、PI 染液使其终浓度分别为 100 mg/L 和 50 mg/L; 轻轻混匀, 置  $37^\circ\text{C}$  避光处理 1 h; 用 1 mL 的 PBS 洗涤细胞 1 次, 并 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液; 用适量 PBS 重悬细胞沉淀, 后用流式细胞仪检测并分析 HEL 细胞周期分布。

**1.2.2 细胞分化分析** 收集生长状态良好的细

胞,放入离心机 1 500 r/min 离心 5 min,弃去上清液;用培养基重悬细胞,进行细胞计数后,铺 6 孔板,每孔  $2 \times 10^6$  个;加入 1.2.1 项下化合物 GZWM-051 低、中、高剂量作用 48 h,用离心管收集细胞,1 500 r/min 离心 5 min,弃去上清液;用 PBS 重悬细胞,进行细胞计数后,调整细胞密度至  $1 \times 10^{10}$  个/L;取 100  $\mu$ L 转移至 1.5 mL 离心管,加入分化抗体进行染色:对于巨核分化检测,加入 CD61-APC 抗体及 CD41a-FITC 抗体各 2  $\mu$ L 至细胞悬液;对于红系分化检测,则加入 CD235a-APC 抗体及 CD71-FITC 抗体各 2  $\mu$ L 至细胞悬液;加入分化抗体后混匀,置冰上染色 1 h,用流式细胞仪进行检测并分析 HEL 细胞 CD61、CD41a、CD235a 及 CD71 的百分比分布。

**1.2.3 Western blot 测定** 取  $2 \times 10^6$  个对数生长期稳定生长细胞,铺于 6 孔板中,加入 1.2.1 项下化合物 GZWM-051 低、中、高剂量,同时以 DMSO 为对照组;处理 48 h,收集细胞,加入适量蛋白裂解液置于冰上作用 30 min,12 000 r/min 低温离心 15 min,取上清液,弃去沉淀。用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白样品浓度,加入  $5 \times$  蛋白上样缓冲液,100  $^{\circ}$ C 蛋白变性 5 min,置于超低温冰箱备

用;进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离(100 V 恒压,2 h),将 PVDF 膜置于甲醇中激活 1 min,放入  $1 \times$  转膜缓冲液浸润后转膜(220 mA 恒流,2 h);用 5% 脱脂牛奶进行封闭 1 h,一抗孵育过夜;完成一抗孵育后洗膜 3 次,二抗孵育 1 h 后洗膜 3 次,用双色红外荧光成像系统检测和分析 HEL 细胞的蛋白表达水平。

1.3 统计学分析

所有实验至少进行 3 次重复,采用 SPSS 软件对实验数据进行分析。数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组样本进行单因素方差分析,组间两样本比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞周期

流式细胞术检测结果显示,处理 24 h 后,与对照组 HEL 细胞相比,化合物 GZWM-051 中、高剂量组 HEL 细胞处于 G1 和 S 期细胞数量显著减少,处于 G2 期的数量显著增加,差异有高度统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 1、图 2。

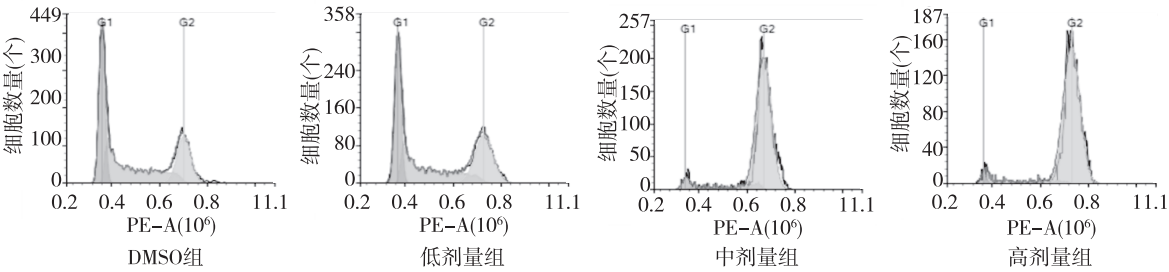
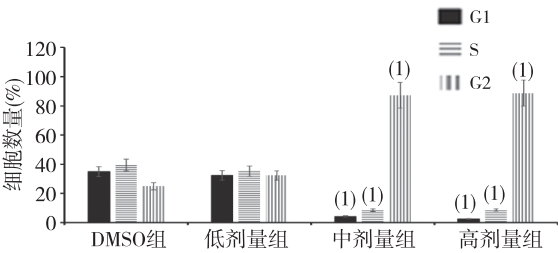


图 1 化合物 GZWM-051 促使 HEL 细胞 G2 期阻滞  
Fig. 1 G2 phase arrest induced by compound GZWM-051



注: <sup>(1)</sup> 与 DMSO 组比较,  $P < 0.01$ 。

图 2 化合物 GZWM-051 处理 24 h 后 HEL 细胞周期分布

Fig. 2 The effect of GZWM-051 on different phrases of cell cycle

2.2 细胞分化

流式细胞术检测结果显示,相比对照组,作用 48 h 化合物 GZWM-051 低、中、高剂量组 HEL 细胞的 CD41a 和 CD71 均上调。见图 3。

2.3 Cyclin B1、c-Myc、STAT3 及 P-STAT3 蛋白表达水平

Western blot 检测结果显示,与对照组 HEL 细胞对比,中剂量化合物 GZWM-051 及高剂量化合物 GZWM-051 组 HEL 细胞生长相关蛋白 c-Myc 表达水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与对照组 HEL 细胞对比,低化合物 GZWM-051、中化合物 GZWM-051 及高剂量的化合物

GZWM-051 组 HEL 细胞的 P-STAT3 表达水平降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 中、高剂量化合物 GZWM-

051 组 HEL 细胞周期蛋白 Cyclin B1 表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

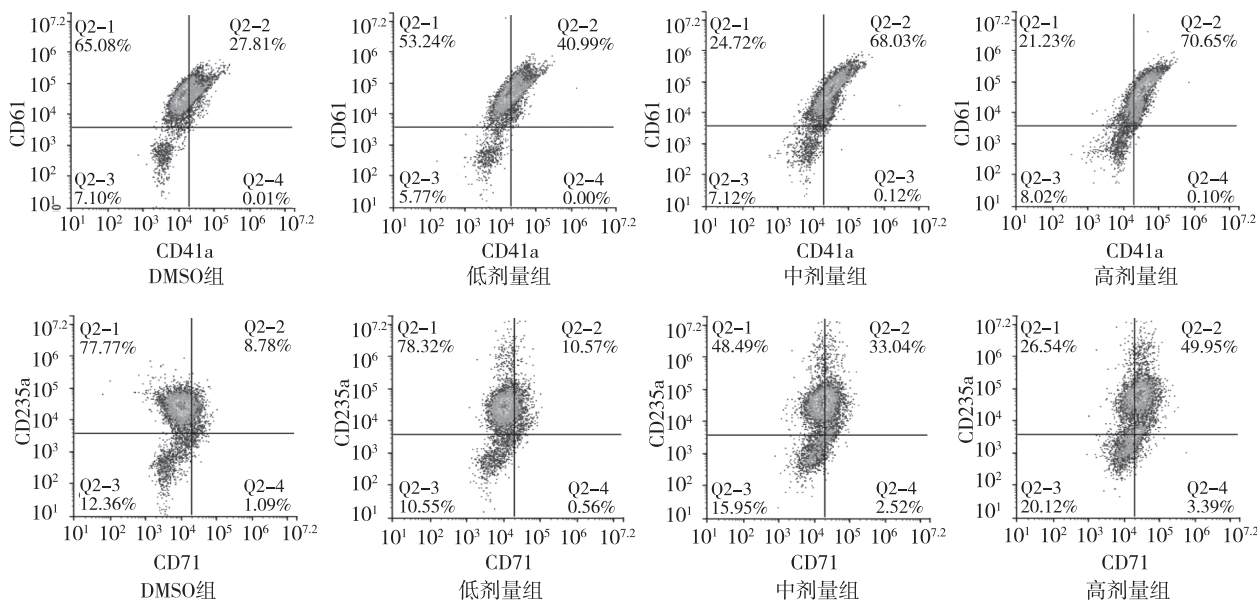
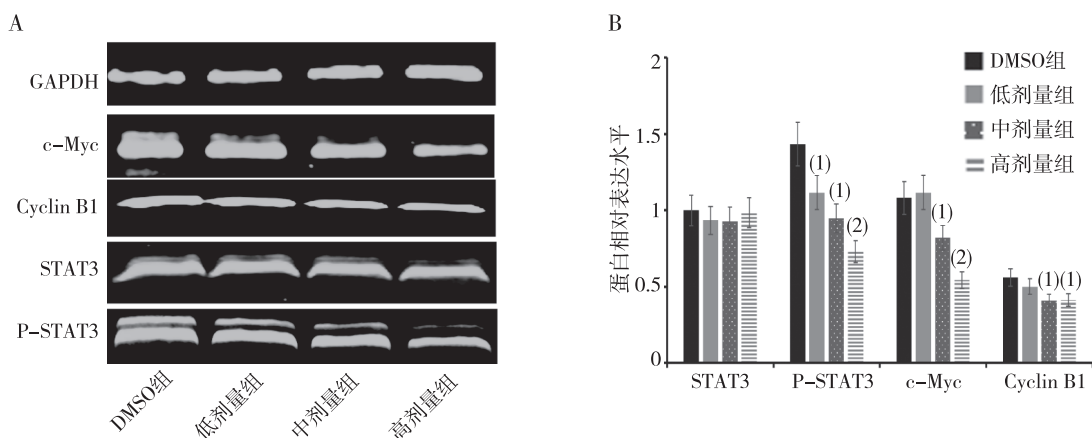


图 3 化合物 GZWM-051 诱导 HEL 细胞分化

Fig. 3 The effect of compound GZWM-051 on HEL cell differentiation



注: A 为 Western blot 检测结果, B 为蛋白相对表达水平直条图; 与 DMSO 组比较, <sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>(2)</sup>  $P < 0.01$ 。

图 4 化合物 GZWM-051 对 HEL 细胞 Cyclin B1、c-Myc、STAT3 及 P-STAT3 蛋白表达水平的影响

Fig. 4 Effect of compound GZWM-051 on the expression levels of Cyclin B1、c-Myc、STAT3 and P-STAT3

### 3 讨论

为了探索不同浓度化合物 GZWM-051 对 HEL 细胞的作用效果, 本研究检测低剂量 ( $0.025 \mu\text{mol/L}$ )、中剂量 ( $0.050 \mu\text{mol/L}$ )、高剂量 ( $0.100 \mu\text{mol/L}$ ) 3 种浓度对 HEL 细胞的周期、分化及相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 化合物 GZWM-051

低、中、高剂量组 HEL 细胞的 CD41a 阳性率均高于对照组, 这表明化合物 GZWM-051 诱导 HEL 细胞向巨核分化。中、高剂量化合物 GZWM-051 处理组 CD71 阳性率高于对照组, 表明化合物 GZWM-051 诱导 HEL 细胞向红系分化。正常血细胞在骨髓中增殖、分化并成熟, 然后进入血液发挥作用, 所以大部分血细胞处于高度分化的状态, 其蛋白合成及细胞分裂能力较低, 寿命大多很短, 如中性粒细

胞只有几小时,血小板只有几天,红细胞只有几周<sup>[14]</sup>。然而,大部分癌症细胞尤其是白血病细胞,在细胞成熟的不同阶段分化被阻断而保持未分化状态<sup>[15]</sup>。因此,诱导癌细胞分化可改变癌细胞的干细胞特征,抑制其恶性增殖。分化疗法是用小剂量的化合物诱导癌细胞分化,将恶性癌症细胞及无用的细胞重新分化成为功能细胞,这被认为是诱导癌细胞死亡和增殖抑制的一种新思路<sup>[14,16-17]</sup>。相比其他癌症治疗方法,分化疗法可以降低细胞化疗带来的毒副作用,更重要的是可以提高完全缓解和治愈率,且不易产生耐药性<sup>[15,18]</sup>。化合物 GZWM-051 处理组 HEL 细胞的红细胞标志物 CD41a 及巨核细胞标志物 CD71 增多,意味着化合物 GZWM-051 促使 HEL 细胞发生红系及巨核分化,从而抑制其恶性增殖。因此,该化合物有重要的潜在临床应用价值。许多抗癌药物都能在特定的检查点阻滞细胞周期,从而导致分裂停止<sup>[19]</sup>。抑制细胞周期已成为抑制癌症进展中最常见的方法之一,已报道的一些化合物可以通过诱导 G2 周期阻滞进而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[20-22]</sup>。本研究检测结果显示,处理 24 h 后,与对照组 HEL 细胞相比,化合物 GZWM-051 中、高剂量组 HEL 细胞处于 G1 和 S 期细胞数量显著减少,处于 G2 期的数量显著增加( $P < 0.01$ ),这表明化合物 GZWM-051 诱导 HEL 细胞阻滞于 G2 期,从而抑制细胞分裂与增殖。STAT3 是 STAT 蛋白家族中的一员<sup>[23]</sup>。在细胞因子和生长因子的作用下,STAT3 被受体相关的 Janus 激酶(janus kinase, JAK)磷酸化,并转移到细胞核中,在细胞核中发挥转录激活剂的作用<sup>[23]</sup>。STAT3 介导多种基因在细胞刺激反应中的表达,在细胞生长、凋亡等细胞过程中发挥着关键作用<sup>[24-26]</sup>。有报道指出,一些影响癌症进展的 microRNA,如 *miR-337-3*、*miR-17-5p* 及 *miR-20a* 等,通过调控 JAK/STAT3 信号通路发挥作用<sup>[27-28]</sup>。JAK/STAT3 信号通路还在促进肿瘤干细胞自我更新和分化过程中扮演重要角色<sup>[29-30]</sup>。不仅如此,STAT3 还可通过调控线粒体功能及表观遗传影响癌症进展<sup>[24]</sup>。因此,可以认为 STAT3 是癌症治疗的重要靶点。本研究中化合物 GZWM-051 下调 P-STAT3 蛋白表达水平( $P < 0.05$ ),推测其抑制 STAT3 所在信号通路,从而抑制细胞生长。此外,Cyclin B1 对细胞发育至关重要,细胞有丝分裂必须从细胞核中释放 Cyclin B1,以防止细胞过早进入有丝分裂<sup>[31]</sup>。本研究显示化合物 GZWM-051 可显著下调 Cyclin B1

表达水平( $P < 0.05$ ),从而抑制细胞的分裂。c-Myc 通常在癌症组织中表达,并引起许多参与细胞增殖及有助于癌症形成的基因表达增加<sup>[32-33]</sup>。化合物 GZWM-051 显著下调 c-Myc 的表达水平( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),从而进一步抑制细胞分裂。

综上所述,化合物 GZWM-051 不仅能诱导白血病 HEL 细胞发生 G2 周期阻滞,促进其向巨核及红系进行分化,抑制细胞恶性增殖,还能失活 STAT3 关键通路。因此,化合物 GZWM-051 是良好的治疗癌症的潜在化合物。

#### 4 参考文献

[1] ALLART-VORELLI P, PORRO B, BAGUET F, et al. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review [J]. Blood Cancer Journal, 2015, 5 (4): e305.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.

[3] ZHANG J, GU Y, CHEN B. Mechanisms of drug resistance in acute myeloid leukemia [J]. Onco Targets and Therapy, 2019, 12: 1937-1945.

[4] XU W P, ZHANG X, XIE W F. Differentiation therapy for solid tumors [J]. Journal of Digestive Diseases, 2014, 15(4): 159-165.

[5] LESZCZYŃIECKA M, ROBERTS T, DENT P, et al. Differentiation therapy of human cancer: basic science and clinical applications [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2001, 90(2-3): 105-156.

[6] GHELLI R A, IACOBUCCI I, MARTINELLI G. The cell cycle checkpoint inhibitors in the treatment of leukemias [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2017, 10 (1): 77.

[7] MARTIN P, PAPAYANNOPOULOU T. HEL cells: a new human erythroleukemia cell line with spontaneous and induced globin expression [J]. Science, 1982, 216 (4551): 1233-1235.

[8] 陈丽, 杨珏, 邱剑飞, 等. Isogarcinol 对人红白血病细胞 HEL 的抗肿瘤作用及机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(1): 35-41;47.

[9] 徐倩, 赵亚玲, 付建珠, 等. AG490 对 HEL 细胞 VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(12): 2158-2163.

[10] WANG N, FAN Y, YUAN C M, et al. Selective ERK1/2 agonists isolated from *Melia azedarach* with potent anti-leukemic activity [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 764.

- [11] LIU T, XIA L, YAO Y, et al. Identification of diterpenoid compounds that interfere with Fli-1 DNA binding to suppress leukemogenesis [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(2): 117.
- [12] SAAD N S, ELNAKISH M T, BRUNDAGE E A, et al. Assessment of PKA and PKC inhibitors on force and kinetics of non-failing and failing human myocardium [J]. *Life Sciences*, 2018, 215: 119–127.
- [13] STRACHAN-WHALEY M R, REILLY K, DOBSON J, et al. Map kinase and PKC signaling pathways modulate NGF-mediated apoE transcription [J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 595: 54–59.
- [14] MORCEAU F, CHATEAUVIEUX S, ORSINI M, et al. Natural compounds and pharmaceuticals reprogram leukemia cell differentiation pathways [J]. *Biotechnology Advances*, 2015, 33(6): 785–797.
- [15] NOWAK D, STEWART D, KOEFFLER H P. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development [J]. *Blood*, 2009, 113(16): 3655–3665.
- [16] STUDZINSKI G P, HARRISON J S, WANG X, et al. Vitamin D control of hematopoietic cell differentiation and leukemia [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2015, 116(8): 1500–1512.
- [17] YAN M, LIU Q. Differentiation therapy: a promising strategy for cancer treatment [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2016, 35: 3.
- [18] DE T H. Differentiation therapy revisited [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2018, 18(2): 117–127.
- [19] MILLS C C, KOLB E A, SAMPSON V B. Development of chemotherapy with cell-cycle inhibitors for adult and pediatric cancer therapy [J]. *Cancer Research*, 2018, 78(2): 320–325.
- [20] LIU Y, FAN D. Ginsenoside Rg5 induces G2/M phase arrest, apoptosis and autophagy via regulating ROS-mediated MAPK pathways against human gastric cancer [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2019, 168: 285–304.
- [21] LU W J, PENG W, SUN Q Q, et al. A novel active inhibitor with potent G2/M phase arrest and antitumor efficacy in preclinical models [J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4: 24.
- [22] MA D, WANG P, FANG Q, et al. Low-dose staurosporine selectively reverses BCR-ABL-independent IM resistance through PKC- $\alpha$ -mediated G2/M phase arrest in chronic myeloid leukaemia [J]. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 2018, 46 ( SUP3): 208–216.
- [23] SEIF F, KHOSHMIRSAFA M, AAZAMI H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2017, 15(1): 23.
- [24] YU H, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14(11): 736–746.
- [25] YANG S, SI L, JIA Y, et al. Kaempferol exerts anti-proliferative effects on human ovarian cancer cells by inducing apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and modulation of MEK/ERK and STAT3 pathways [J]. *Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2019, 24(3): 975–981.
- [26] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 117: 993–1001.
- [27] ILIOPOULOS D, HIRSCH H A, STRUHL K. An epigenetic switch involving NF- $\kappa$ B, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation [J]. *Cell*, 2009, 139(4): 693–706.
- [28] DU L, SUBAUSTE M C, DESEVO C, et al. MiR-337-3p and its targets STAT3 and RAPIA modulate taxane sensitivity in non-small cell lung cancers [J]. *PloS One*, 2012, 7(6): e39167.
- [29] MAROTTA L L, ALMENDRO V, MARUSYK A, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44(+) CD24(–) stem cell-like breast cancer cells in human tumors [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(7): 2723–35.
- [30] SCHROEDER A, HERRMANN A, CHERRYHOLMES G, et al. Loss of androgen receptor expression promotes a stem-like cell phenotype in prostate cancer through STAT3 signaling [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(4): 1227–1237.
- [31] STRAUSS B, HARRISON A, COELHO P A, et al. Cyclin B1 is essential for mitosis in mouse embryos, and its nuclear export sets the time for mitosis [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2018, 217(1): 179–193.
- [32] DINGAR D, KALKAT M, CHAN P K, et al. BioID identifies novel c-MYC interacting partners in cultured cells and xenograft tumors [J]. *Journal of Proteomics*, 2015, 118: 95–111.
- [33] DELMORE J E, ISSA G C, LEMIEUX M E, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc [J]. *Cell*, 2011, 146(6): 904–917.

(2019-06-01 收稿, 2019-08-17 修回)

中文编辑: 严征; 英文编辑: 张启芳