

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)20-1830-04

c-myc 反义寡核苷酸联合 5-Fu 对胃癌的体外及裸鼠体内抗肿瘤作用

蔡 辉, 王晓鹏, 苏 河, 李荣范, 马云涛, 李振军 (甘肃省人民医院普外科, 甘肃 兰州 730000)

In vitro and *in vivo* synergetic antitumor effect of *c-myc* antisense oligodeoxynucleotides combined with 5-fluorouracil

CAI Hui, WANG Xiao-Peng, SU He, LI Rong-Fan, MA Yun-Tao, LI Zhen-Jun

Department of General Surgery, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

【Abstract】 AIM: To investigate the antitumor effect of *c-myc* antisense oligonucleotides combined with 5-fluorouracil *in vitro* and *in vivo*. **METHODS:** The transfection of MKN-45 cells with *c-myc* antisense oligodeoxynucleotide was mediated by liposome. Cell proliferation was observed by MTT assay. The apoptotic rate and cell cycle were examined by flow cytometry(FCM). The expression of *c-myc* gene was detected by the method of immunohistochemistry and RT-PCR at the mRNA and protein level respectively. Nude mice tumor models were conducted with transplanting human gastric cancer MKN 45 cells and tumor suppression rate and tumor volume were then evaluated. **RESULTS:** The apoptotic rate of the group by *c-myc* antisense oligonucleotides combined with 5-fluorouracil reached (23.4 ± 1.9)% , which was higher markedly than the rate of *c-myc* antisense oligonucleotides (10.6 ± 1.1)% or 5-fluorouracil(12.5 ± 1.0)% seperately($P < 0.01$). The tumor volume and the rate of tumor suppression of the combined group reached 46.7% *in vivo* experiment , which was significant compared to the separate group($P < 0.05$). The results of immunohistochemical and RT-PCR assays showed that *c-myc* antisense oligonucleotides and 5-Fu could decrease the expression of *c-myc* gene. **CONCLUSION:** *C-myc* antisense oligonucleotides combined with 5-fluorouracil can inhibit cell proliferation , down-regulate *c-myc* gene expression , induce the apoptosis of MKN45 cells and effectively suppress the growth rate of gastric cancer cells in subcutaneous tumor. It can provide a new option to treat the gastric carcinoma.

收稿日期 2007-04-09 ; 接受日期 2007-05-14

基金项目 : 甘肃省中青年科技基金(3YS061-A25-025)

通讯作者 苏 河. Tel : (0931)8281751 Email : suhe-1965@hotmail.com

作者简介 蔡 辉. 硕士, 主治医师. Tel : (0931)8281644 Email : cai-ialon@yahoo.com.cn

【Keywords】 genes , *myc* ; 5-fluorouracil ; oligonucleotides , antisense ; stomach neoplasms ; *in vitro/in vivo*

【摘 要】目的: 探讨 *c-myc* 反义寡核苷酸(ASODN)联合 5-Fu 对胃癌 MKN-45 细胞株的体内、外抗肿瘤作用. 方法: 采用脂质体介导 *c-myc* 反义寡核苷酸转染人胃癌细胞系, 用四甲基偶氮唑盐法(MTT 法)评价 *c-myc* ASODN 联合 5-Fu 对胃癌细胞增殖的影响; 流式细胞仪(FCM)检测细胞凋亡率和细胞周期; RT-PCR 及免疫组化方法检测 *c-myc* 基因表达变化; 建立荷瘤小鼠模型, 通过皮下瘤体内注射药物观察肿瘤体积和抑瘤率的变化. 结果: *c-myc* 反义寡核苷酸联合 5-Fu 可显著抑制细胞增殖, 细胞凋亡率(23.4 ± 1.9)% , 较单用 *c-myc* 反义寡核苷酸(10.6 ± 1.1)% 和 5-Fu(12.5 ± 1.0)% 的抑制作用更为显著($P < 0.01$); RT-PCR 及免疫组化显示 ASODN 和 5-Fu 均使 *c-myc* mRNA 和蛋白表达下降; 体内实验显示 *c-myc* 反义寡核苷酸联合 5-Fu 可明显减少肿瘤体积, 抑制肿瘤生长, 抑瘤率达 46.7% ; 较单一治疗组明显($P < 0.05$). 结论: *c-myc* 基因反义寡核苷酸联合 5-Fu 能明显抑制胃癌 MKN-45 细胞增殖、诱导细胞凋亡和下调 *c-myc* 蛋白水平; 且可有效抑制人胃癌裸鼠皮下肿瘤的生长.

【关键词】 基因 *myc* 5-氟尿嘧啶; 寡核苷酸类, 反义; 胃肿瘤; 体外/体内**【中图分类号】**R73-36**【文献标识码】**A

0 引言

原癌基因 *c-myc* 的蛋白产物是一种 DNA 结合的磷酸化蛋白质, 是调节细胞生长分化的重要转录激活因子. *c-myc* 基因不仅参与了胃癌的发生, 而且在胃癌的发展中亦起重要作用^[1]. 5-氟尿嘧啶(5-Fu)是胃癌化疗的首选药物之一. 国内外对胃癌基因治疗结合化疗的研究较少. 因此, 我们研究脂质体介导 *c-myc* ASODN 联合 5-Fu 对胃癌 MKN45 细胞增殖、凋亡、*c-myc* 蛋白表达的影响以及荷瘤裸鼠瘤体生长的影响, 为临床治疗胃癌提供一定的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人低分化胃腺癌 MKN-45 细胞株(上海生物化学和细胞研究所); 脂质体转染试剂 Lipofectamine™ 2000(美国 Invitrogen 公司); MTT(美国 BIB 公司), DMEM 培养基(Gibco 公司); 鼠抗人 *c-myc* 一抗、生物素化山羊抗鼠 IgG(II 抗), DAB 显色

试剂盒(福州迈新公司),针对 *c-myc* mRNA 第二外显子起始码及其后 4 个密码子合成反义寡核苷酸(ASODN)、正义寡核苷酸(SODN),正义链序列为 5'-ATG CCC CTC AAC GTT-3',反义链序列为 5'-AAC GTT GAG GGG CAT-3',并对合成的寡核苷酸进行全硫代修饰以增加其稳定性(由上海生物工程公司合成)。C57BL/6 雌性小鼠(上海西普尔-必凯动物有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将 MKN-45 胃癌细胞加入含 100 mL/L 的小牛血清的 DMEM 培养基中制成细胞悬液,镜下计数,调节细胞至约 1×10^9 /L 接种于 30 mL 培养瓶中,于 37℃ 50 mL/L CO₂ 的培养箱中常规培养至 80% 聚集密度时选取处于对数生长期的细胞用于实验。

1.2.2 脂质体介导 *c-myc* ASODN 转染 MKN-45 细胞

1.2.2.1 转染混合物的制备 A 液 用无抗生素、无血清的 DMEM 将 *c-myc* ASODN 及对照正义序列 SODN 的浓度分别调整为 16, 8, 4, 2, 1 μmol/L; B 液:按 Lipofectin:DMEM = 6:100 μL 的比例配成;按 A 液与 B 液比例为 1:3 混合,室温下放置约 40 min,使脂质体与寡核苷酸充分包裹。寡核苷酸的终浓度为 4, 2, 1, 0.5 和 0.25 μmol/L。

1.2.2.2 转染及分组 将不同浓度的转染混合物加入 96 孔培养板中,分 6 组,每组 5 个平行孔。① 空白组:以 B 液代替转染混合物作为对照;② 5-Fu 组:调整 5-Fu 的终浓度为 5, 10, 20, 40 μmol/L;③ ASODN 组:调整 ASODN 的终浓度为 4, 2, 1, 0.5, 0.25 μmol/L 转染细胞;④ SODN 组:以相同浓度 SODN/Lip 转染细胞作为对照;⑤ SODN + 5-Fu 组:取 1 μmol/L SODN 与 10 μmol/L 5-Fu 联合作用于细胞;⑥ ASODN + 5-Fu 组:取 1 μmol/L ASODN 与 10 μmol/L 5-Fu 联合作用于细胞。

1.2.3 MTT 法检测 MKN-45 细胞增殖抑制率 转染后各组继续于 37℃ 50 mL/L CO₂ 的培养箱中培养 24, 48, 72, 96 h 后终止培养,终止反应时加入 1 g/L MTT 20 μL,继续培养 4 h 中止,弃去转染混合物 2.5 g/L 胰酶消化收集细胞,每孔再加入 150 μL DMSO,震荡 10 min。在酶联免疫检测仪上测定各孔 A_{490 nm} 值。抑制率(%) = $(1 - A_{\text{实验}}/A_{\text{对照}}) \times 100\%$,以培养时间为横轴,生长抑制率为纵轴绘制生长抑制曲线。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡和细胞周期 取 1 μmol/L ASODN 与 10 μmol/L 5-Fu 各组,在细胞转染后继续培养 72 h 后将细胞密度调整至 1×10^{10} /L, PBS 洗涤细胞 2 次 4℃ 700 mL/L 乙醇固定 12 h,离

心除去乙醇, PBS 洗细胞 1 次,加入 50 mg/L RNA 酶溶液 100 μL, 37℃ 水浴 15 min,调整细胞密度至加入等体积的 100 mg/L 的碘化丙啶 100 μL 染色,常温下避光 30 min,在流式细胞仪上检测细胞周期及细胞亚二倍体百分率。

1.2.5 RT-PCR 法检测 *c-myc* 的 mRNA 表达 取上述各组细胞,提取总 RNA 测定 $A_{260 \text{ nm}}/A_{280 \text{ nm}} \geq 1.8$ 。按一步法 RT-PCR 扩增试剂盒说明书进行扩增。*c-myc* 引物:上游:5' GAT TCT CTG CTC TCC TCG AC3',下游:5'TCC AGA CTC TGA CCT TTT GC3' 扩增片段长度 250 bp。内参对照 Gapdh 引物:上游:5' CTG ACC TGC CGT CTA GAA A3',下游:5'GTG GTG TGA CTT AGA GGG G3' 扩增片段长度 380 bp。PCR 扩增条件 94℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共 30 次循环,最后 72℃ 延伸 10 min。PCR 产物进行 15 g/L 琼脂糖凝胶电泳,并于凝胶图像分析仪上进行分析并拍照。

1.2.6 免疫组化 ABC 法检测 *c-myc* 的蛋白表达 常规细胞爬片处理 72 h 后取出玻片, PBS 清洗,丙酮固定,加入鼠抗人 *c-myc* 一抗 4℃ 冰箱过夜;PBS 清洗后滴加生物素化山羊抗鼠 IgG(II 抗),保温、漂洗后加入 ABC 复合物,漂洗后使用 DAB 显色,苏木精复染,乙醇脱水,二甲苯透明树脂胶封片,以正常鼠血清和磷酸盐缓冲液分别代替一抗和二抗,行替代对照和空白对照。切片染色完成后于光学显微镜下进行观察,以细胞质或细胞核出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性,随机选取 5 个高倍视野进行记数,每高倍视野记数 100 个细胞,共 500 个细胞,计算 *C-myc* 阳性细胞比率。

1.2.7 裸鼠皮下移植瘤模型的建立及实验治疗 将 1×10^9 /L 细胞悬液 0.2 mL 接种至裸小鼠皮下,待肿瘤生长至适当大小(肿瘤无出血、坏死)时,取出瘤体剪成 1 mm × 1 mm × 1 mm 左右碎块,用 20 号穿刺针接种到裸鼠右前肢腋下皮下,7 d 后选择肿瘤生长良好、直径约 1 cm 左右的荷瘤小鼠 30 只为实验模型。随机分为 6 组,每组 5 只,分别于瘤体内注射 0.6 mL 上述转染分组液 lipofectin(Lip), SODN/Lip, ASODN/Lip, 5-Fu, 5-Fu + SODN/Lip 以及 5-Fu + ASODN/Lip,每隔 1 wk 注射 1 次,共 3 次。用游标卡尺每周定期测量肿瘤最长径(a)和最短径(b),按公式 $V = \pi \times a^2 b / 6$ 计算肿瘤体积,根据公式肿瘤抑制率(%) = $1 - (V_{\text{对照组}} - V_{\text{治疗组}}) / V_{\text{对照组}} \times 100\%$,观察 5 wk 绘制生长曲线。

统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验和单因素方差分析。*P* < 0.05 表示

差别有统计学意义。

2 结果

2.1 各组对 MKN-45 细胞增殖的影响 ASODN 可抑制 MKN-45 细胞的增殖, 5-Fu 也能够抑制 MKN-45 细胞增殖, 当联合应用 ASODN (1 $\mu\text{mol/L}$) 和 5-Fu (10 $\mu\text{mol/L}$) 时, 两者表现出协同作用, 各个时间点两药联合的抑制效果明显高于单用 ASODN 组 ($P < 0.01$, 图 1) 和 5-Fu 组 ($P < 0.01$)。

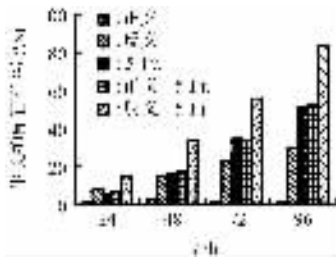


图 1 10 $\mu\text{mol/L}$ 5-Fu 联合 1 $\mu\text{mol/L}$ c-myc ASODN 对 MKN-45 细胞增殖的影响

2.2 各组对细胞凋亡的影响 与对照组相比, ASODN 组、5-Fu 组和联合组均能诱导胃癌细胞凋亡 ($P < 0.01$), ASODN 和 5-Fu 联合组 ASODN 组和 5-Fu 组细胞凋亡差异显著, 有统计学意义 ($P < 0.01$)。同时 ASODN 组 G0/G1 期细胞增多, 5-Fu 组 S 期细胞增多, 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 流式细胞仪检测 MKN-45 细胞细胞周期和凋亡率变化 ($n = 5, \bar{x} \pm s$)

组别	G0/G1	S	G2/M	凋亡率 (%)
空白	61.8 \pm 4.19	26.1 \pm 3.78	10.1 \pm 3.91	0.8 \pm 0.27
5-Fu	57.1 \pm 3.51	36.7 \pm 3.25 ^b	6.2 \pm 5.22	12.5 \pm 1.05 ^b
ASODN	74.1 \pm 4.51 ^b	21.9 \pm 3.56	4.0 \pm 4.66 ^a	10.6 \pm 1.14 ^b
SODN	60.1 \pm 4.22	26.3 \pm 2.85	13.6 \pm 6.11	1.2 \pm 0.29
SODN + 5-Fu	53.6 \pm 6.11	39.6 \pm 7.78 ^b	6.8 \pm 4.95	13.1 \pm 1.37 ^b
ASODN + 5-Fu	71.8 \pm 7.69 ^b	26.1 \pm 6.71	2.1 \pm 0.37 ^a	23.4 \pm 1.88 ^{bdf}

* $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组, ^d $P < 0.01$ vs 5-Fu 组, ^f $P < 0.01$ vs ASODN 组。ASODN: 反义寡核苷酸; SODN: 正义寡核苷酸。

2.3 各组对 c-myc 蛋白表达抑制的影响 细胞免疫组化结果显示, 与对照组相比 5-Fu 组、SODN + 5-Fu 组蛋白表达下降 ($P < 0.05$), ASODN 组和联合用药组则更为显著 ($P < 0.01$) 联合用药组较单独 5-Fu 组和 ASODN 组虽有差异, 但无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.4 各组对 c-myc mRNA 表达抑制的影响 RT-PCR 检测 c-myc mRNA 水平显示 ASODN 组、5-Fu 组、

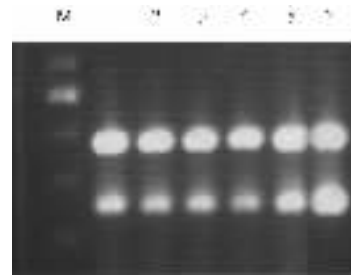
ASODN + 5-Fu 组、正义 + 5-Fu 组较对照组相比 RT-PCR 扩增条带明显减弱 (图 2)。通过计算机图像分析结果表明, 与对照组相比, 联合组、ASODN 组和 5-Fu 组差异均有统计学意义 (P 值分别 $< 0.01, 0.05, 0.05$)。两者的联合组的抑制作用虽较两者单用的抑制作用稍强, 但与单用两组相比无统计学意义 (表 2)。

表 2 C-myc 基因在 mRNA 和蛋白表达水平的变化

($n = 5, \bar{x} \pm s$)

组别	C-myc 阳性率 (%)	半定量 RT-PCR
空白	82.1 \pm 7.4	1.03 \pm 0.14
5-Fu	68.4 \pm 7.5 ^a	0.88 \pm 0.06 ^a
ASODN	62.9 \pm 5.7 ^b	0.87 \pm 0.04 ^a
SODN	80.8 \pm 7.4	0.99 \pm 0.13
SODN + 5-Fu	68.1 \pm 4.8 ^a	0.82 \pm 0.07 ^a
ASODN + 5-Fu	56.2 \pm 3.4 ^b	0.78 \pm 0.05 ^b

* $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组。



M: Marker; 1: 5-Fu 组; 2: ASODN 组; 3: SODN + 5-Fu 组; 4: ASODN + 5-Fu 组; 5: SODN 组; 6: 空白对照组。

图 2 MKN-45 细胞 C-myc mRNA 的表达

2.5 各组裸鼠皮下肿瘤生长情况 治疗前各组裸鼠肿瘤体积无差别, 治疗后随不同治疗时间各组出现明显变化: Lip 组和 SODN 治疗组肿瘤持续增长; ASODN 和 5-Fu 治疗组在注射后 1 wk 肿瘤生长开始缓慢, 瘤体缩小, 且随时间增长其生长抑制作用更加明显, 肿瘤抑制率与 Lip 和 SODN 对照组比较有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

3 讨论

ASODN 比其他药物设计方法更具有优越性, 因为它能灵活地联合许多化学修饰, 调节药学性质, 而不影响疾病相关基因的相互作用^[2], 可以针对一些新靶点分子设计一段 ASODN 来观察其抗肿瘤生长及转移的作用, 还可将其与化疗药物联合应用, 研究其增效减毒作用。

表3 不同治疗时间各组抑瘤率比较

组别	治疗时间(wk)				
	1	2	3	4	5
空白	0	0	0	0	0
SODN	3.12 ± 0.14	4.11 ± 0.11	2.18 ± 0.21	3.42 ± 0.46	3.11 ± 0.28
ASODN	16.84 ± 0.53 ^a	26.42 ± 2.11 ^a	28.19 ± 3.41 ^a	35.73 ± 2.86 ^a	38.26 ± 3.22 ^a
5-Fu	15.11 ± 0.44 ^a	21.84 ± 1.71 ^a	25.17 ± 2.81 ^a	28.66 ± 2.96 ^a	32.72 ± 3.18 ^a
5-Fu + SODN	16.08 ± 0.38 ^a	22.15 ± 1.62 ^a	24.36 ± 2.47 ^a	26.31 ± 3.01 ^a	30.36 ± 3.05 ^a
5-Fu + ASODN	20.44 ± 1.22 ^c	26.38 ± 2.01 ^c	32.33 ± 2.54 ^c	35.44 ± 3.12 ^c	42.44 ± 4.12 ^c

^a*P* < 0.05 vs 空白, SODN组, ^c*P* < 0.05 vs 5-Fu, ASODN组. ASODN: 反义寡核苷酸; SODN: 正义寡核苷酸.

c-myc 基因是 *myc* 基因家族的成员之一, 属核内转录因子, 定位于人第 8 号染色体 q24.1, 其表达产物 *c-myc* 蛋白. 其转录调控对象大多与细胞的增殖、分化、凋亡相关, 其过量表达可诱导肿瘤产生^[3-4]. *c-myc* 基因不但参与细胞的增殖分化和凋亡过程, 而且与肿瘤的形成和演进有关, 还可刺激细胞增生, 并且与突变型 P53 一起在肿瘤发生中协同发挥作用^[5]. 研究表明 *c-myc* 表达越强, 胃癌的恶性程度可能越高, 预后可能越差^[1]; Chen 等^[6] 研究发现 Ad-AS *c-myc* 对胃癌细胞具有显著的体内外生长抑制及凋亡诱导作用. 邓健蓓等^[7] 用人工合成的反义 *c-myc* 寡聚脱氧核苷酸观察 *c-myc* 对 MGC803 细胞的 DNA 合成有抑制作用.

5-Fu 的主要作用机制之一是抑制胸苷酸合成酶 (TS) 的活性, 干扰 DNA 的合成和修复. 5-Fu 在体内也可以转化氟尿苷三磷酸 (FUTP), 直接嵌入 RNA, 影响 RNA 的功能^[8]. 由于 5-Fu 对 TS 的抑制和 RNA 的干扰所致的基因毒性, 在敏感细胞导致细胞凋亡. 我们采用脂质体介导不同浓度 *c-myc* ASODN 转染人低分化腺癌 MKN45 细胞后, 细胞增殖受抑、凋亡, 其作用随浓度升高而增高. 联合 ASODN 和 5-Fu 的抑制作用更为显著, 说明两者对胃癌细胞作用可能具有协同性. *c-myc* 表达受抑导致肿瘤细胞凋亡的机制可能还有以下其它几个方面: ① *c-myc* 是原癌基因之一, 可抑制细胞分化, 当其表达受到抑制之后, 启动了细胞的正常分化机制^[9]. ② *c-myc* 拮抗了其他一些未知基因突变所致的潜在凋亡作用, 当其表达受到抑制之后, 这些基因发挥致凋亡作用. ③ 由于 *c-myc* 可抑制肿瘤细胞对损伤 DNA 的识别功能, 当其表达受到抑制之后, 细胞恢复其对损伤 DNA 的识别功能, 使含有畸变染色体的肿瘤细胞凋亡^[10].

另外 *c-myc* 基因是许多抗肿瘤药物作用的靶点之一^[11]. 我们的结果显示 ASODN 作用于胃癌细胞, S 期细胞数较对照组明显减少, 而 G0-G1 期细胞数增

多, 并且凋亡率较对照组明显增高. 5-Fu 作用于胃癌细胞后 S 期细胞增多. 这说明反义 *c-myc* 抑制细胞从 G1 期进入 S 期从而抑制细胞增殖. 5-Fu 能将胃癌细胞阻止于 S 期. 通过 *c-myc* RNA 和蛋白表达检测发现 5-Fu 对 *c-myc* 的表达有抑制作用, 这也可能与 5-Fu 对胃癌细胞的增殖抑制有一定关系. 这些都可能解释 *c-myc* ASODN 和 5-Fu 存在协同作用的机制.

【参考文献】

- [1] 杨朝阳, 汤桂芹. 胃癌及癌前病变组织中 Hp 感染与 C-myc 基因蛋白表达及相关性研究[J]. 安徽预防医学杂志, 2006, 12(2): 102-105.
- [2] 崔越宏, 徐惠绵. 反义寡核苷酸在胃癌治疗研究中的现状[J]. 中华胃肠外科杂志, 2003, 6(1): 60-61.
- [3] Grandori C, Cowley SM, James LP, et al. The Myc/Max/Mad network and the transcriptional control of cell behaviour[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000, 16: 653-699.
- [4] Cheng J, Luo J, Zhang X, et al. Inhibition of cell proliferation in HCC-9204 hepatoma cells by a c-myc specific ribozyme[J]. Cancer Gene Ther, 2000, 7: 407-412.
- [5] Jiang XH, Chun Yu Wong B, Yuen ST, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human gastric cancer cells through up-regulation of P53 and activation of caspase-3[J]. Int J Cancer, 2001, 91(2): 177-179.
- [6] Chen JP, Lin C, Xu CP, et al. Ocular therapy with recombinant antisense c-myc adenovirus for human gastric carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(1): 22-28.
- [7] 邓健蓓, 金明, 王成济. C-Ha-ras 和 c-myc 反义寡核苷酸对入胃癌细胞生长增殖的影响[J]. 第四军医大学学报, 1993, 14: 338-342.
- [8] Yang Y, Lv QJ, Du QY, et al. Combined effects of Cantide and chemotherapeutic drugs on inhibition of tumor cells growth in vitro and in vivo[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(16): 2419-2496.
- [9] Jain M, Arvanitis C, Chu K, et al. Sustain loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC[J]. Science, 2002, 297: 102-104.
- [10] Asa K, Sylvie G, Flora T, et al. Genomically complex lymphomas undergo sustained tumor regression upon MYC inactivation unless they acquire novel chromosomal translocations[J]. Blood, 2003, 101(7): 2797-2803.
- [11] 张传海, 许戈良, 葛勇胜, 等. 亚砷酸对肝癌细胞增殖及 PCNA, C-myc 蛋白表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(14): 1303-1306.