

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.017

胃癌与癌旁组织中 RACK1、Src 和 Bcl-2 蛋白的表达及相关性研究

陈俊卯¹,刘思洋²,吴景华¹,陈建立¹,赵鹏¹,王晓涛¹,杨光华¹,王长友¹,张国志¹,李振兴¹

(1. 华北理工大学附属医院普通外科,河北唐山 063000;2. 华北理工大学研究生院,河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨胃癌及癌旁组织中活化的蛋白激酶 C 受体-1(RACK1)、类固醇受体辅助活化因子(Src)和 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因表达的变化。**方法** 收集华北理工大学附属医院 2011 年 8 月 1 日至 2014 年 2 月 1 日手术切除胃癌及癌旁组织标本各 80 份,采用免疫组织化学法及蛋白质印迹法(Western blotting)检测 RACK1、Src 及 Bcl-2 蛋白在胃癌及癌旁组织中的表达情况,分析其相关性并结合临床病理学资料进行统计学分析。**结果** 免疫组织化学法与 Western blotting 检测显示,胃癌组织中 RACK1 表达阳性率及表达水平均低于癌旁组织,Src 与 Bcl-2 表达阳性率及表达水平均高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在胃癌组织中,RACK1 表达分别与 Src、Bcl-2 表达呈负相关(相关系数 r 值分别为 -0.632 、 -0.754 , $P < 0.01$),Src 与 Bcl-2 蛋白表达无相关性($r = 0.217$, $P > 0.05$)。**结论** 胃癌组织中 RACK1 表达明显降低,而 Src 与 Bcl-2 表达升高。

[关键词] 胃癌;活化的蛋白激酶 C 受体-1;类固醇受体辅助活化因子;B 淋巴细胞瘤-2 基因

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)19-2645-03

Study on expression of RACK1,Src and Bcl-2 protein and their correlation in gastric carcinoma tissues and adjacent carcinomatous tissues

Chen Junmao¹,Liu Siyang²,Wu Jinghua¹,Chen Jianli¹,Zhao Peng¹,

Wang Xiaotao¹,Yang Guanghua¹,Wang Changyou¹,Zhang Guozhi¹,Li Zhenxing¹

(1. Department of General Surgery,Affiliated Hospital to North China University of Science and Technology,Tangshan,Hebei 063000,China;2. Graduate Institute,North China University of Science and Technology,Tangshan,Hebei 063000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression change of RACK1,Src and Bcl-2 in gastric carcinoma tissue and adjacent carcinomatous tissue.**Methods** Eighty specimens of gastric carcinoma and adjacent carcinomatous tissues in our hospital from August 1,2011 to February 1,2014 were collected. The immunohistochemistry staining and Western blotting methods were adopted to detect the expression of RACK1,Src and Bcl-2 protein in gastric carcinoma and adjacent carcinomatous tissues,and their correlation was analyzed and performed the statistical analysis by combining with the clinicopathological data.**Results** The immunohistochemistry staining and Western blotting detection displayed that the expression positive rate and expression level of RACK1 in gastric carcinoma tissue were obviously lower than those in the adjacent carcinomatous tissue,while the expression positive rate and expression level of Src and Bcl-2 in gastric carcinoma tissue were obviously higher than those in the adjacent carcinomatous tissue,the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The RACK1 expression in gastric carcinoma tissue was negatively correlated with the Src and Bcl-2 expression($r = -0.632$, -0.754 , $P < 0.01$),while Src had no obvious correlation with Bcl-2 protein($r = 0.217$, $P > 0.05$).**Conclusion** The expression of RACK1 in gastric carcinoma tissue is significantly decreased,while the expressions of Src and Bcl-2 are increased.

[Key words] gastric carcinoma;receptor for activated C kinase-1;steroid receptor auxiliary activator;B-cell lymphoma-2 gene

胃癌的增殖、浸润、转移是一个多因素、多步骤的过程,包括癌细胞的增殖、凋亡逃逸,以及从原发肿瘤部位脱落、浸润邻近组织、进入循环系统、穿透基底膜、浸润周边组织,并在继发部位生长形成转移瘤等一系列过程,这些过程涉及肿瘤细胞的增殖能力、黏附能力、运动能力,对周围基质蛋白的水解能力及肿瘤组织内的肿瘤性血管形成能力等。近年来研究表明,活化的蛋白激酶 C 受体-1(receptor for activated protein kinase C-1,RACK1)可以通过调节信号分子在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移及血管形成等方面发挥重要作用。

Deng 等^[1]发现在胃癌组织中 RACK1 表达明显下降,说明 RACK1 在胃癌的发展过程中可能起着在其他肿瘤中完全不同的作用,具体机制尚需继续研究。鉴于 Chang 等^[2]发现在细胞的增殖及凋亡控制中,RACK1 可以通过抑制类固醇受

体辅助活化因子(steroid receptor coactivator,Src)蛋白减缓细胞增殖,同时还可以抑制 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)基因,从而产生促进凋亡的作用。由此笔者推测在胃癌的发生、发展过程中存在如下可能:RACK1 表达下降,从而丧失了对 Src 及 Bcl-2 的抑制,导致细胞增殖失调及凋亡逃逸。为验证这一假设,笔者采用免疫组织化学法及蛋白质印迹法(Western blotting)分别检测胃癌及癌旁组织中的 RACK1、Src、Bcl-2 的表达,从蛋白质水平初步揭示胃癌中 RACK1、Src、Bcl-2 的表达变化,分析其与胃癌临床病理指标的关系及三者之间的相关性,为研究胃癌的发病机制提供理论依据,并为胃癌的治疗提供新的作用靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集华北理工大学附属医院 2011 年 8 月 1

日至 2014 年 2 月 1 日手术切除胃癌及癌旁组织(距癌变部位 5 cm 以上,病理检查无癌组织)标本各 80 份,标本来源患者中男 53 例、女 27 例,年龄 32~81 岁,平均(60.5±3.6)岁。所有患者术前均未接受任何放化疗,术后经病理确诊为胃腺癌。所有患者按分化程度分为高-中分化组 36 例,低分化组(含黏液腺癌、印戒细胞癌及混有黏液腺癌或印戒细胞癌成分者)44 例;胃癌病理分期(pTNM)依据 2010 年版《AJCC 癌症分期手册》^[3],其中 T_{I~II} 期 47 例、T_{III~IV} 期 33 例、N_{0~1} 期 35 例、N_{2~3} 期 45 例、M₀ 期 72 例、M₁ 期 8 例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学方法检测 RACK1、Src 及 Bcl-2 的表达

将胃癌及癌旁组织标本经中性甲醛溶液固定常规脱水,石蜡包埋,加入 RACK1、Src、Bcl-2 抗体及生物素标记的二抗进行固定显微镜下观察,采集图像。结果判定:棕黄色颗粒显像判为阳性反应。根据阳性细胞的百分率分成 4 个等级:0 分,无阳性细胞;1 分,阳性细胞百分率小于 30%;2 分,阳性细胞百分率大于或等于 30%且小于或等于 70%;3 分,阳性细胞百分率大于 70%。根据染色强度分成 4 个等级:0 分,无阳性细胞;1 分,呈黄色;2 分,呈棕黄色;3 分,呈现棕褐色。将阳性细胞数评分与染色强度评分之和作为最后综合评分,0~3 分判为阴性,3~6 分判为阳性。

1.2.2 Western blotting 检测

1.2.2.1 标本处理

把胃癌和癌旁组织分别放入两个小瓶中,分别将组织剪碎,加入 4℃ 预冷的组织裂解液,充分振荡混匀,冰上裂解 30 min;细胞悬液在 4℃,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液置于 4℃ 保存。

1.2.2.2 二辛可宁酸(BCA)总蛋白定量

用 PBS 稀释蛋白标准品溶液至终浓度 0.5 mg/mL,根据样品数量,按 1 体积 BCA 试剂 B 加 50 体积 BCA 试剂 A 配制 BCA 工作液,混匀;将稀释后的标准品溶液分别以 0、1、2、4、8、12、16、20 μL 加入 96 孔板的标准品孔中,加 PBS 至 20 μL;另取 4 μL 蛋白样品加入 96 孔板的样品孔中,加 PBS 至 20 μL;每孔均加入 200 μL BCA 工作液,37℃ 放置 0.5 h;酶标仪测定吸光度值(A 值),测定波长为 540 nm,计算蛋白浓度。

1.2.2.3 样品的制备

取 100 μL 的蛋白,加入 25 μL 的 5× 上样缓冲液,沸水中煮 10~15 min,然后置于 4℃ 中备用。

1.2.2.4 十二烷基硫酸钠(SDS)凝胶电泳

7.5% 分离胶灌注 10 mL,然后灌注双蒸水压平,在室温下聚合 40 min,弃双蒸水后用吸水纸吸干。灌注 5 mL 的 5% 积层胶,将电泳梳插入积层胶中,室温下聚合 30 min。将胶移至电泳槽内,加电泳液,将变性的蛋白样品分别加入胶孔中,每孔上样量为 30 μg;首先以 80 V 开始电泳,待溴酚蓝指示剂完全进入分离胶后,将电泳条件改为 120 V,待溴酚蓝指示剂跑到胶底时,停止电泳。裁剪出 6 张大小合适的滤纸、1 张聚偏氟乙烯(PVDF)膜、2 块海绵垫,置于 4℃ 转移缓冲液中,浸泡 20~30 min。取出凝胶,以蒸馏水冲洗,依照预染蛋白标记物(marker)的提示,剪下目的条带,置于转移缓冲液浸泡 3~5 min。然后将电泳转移夹打开,白面放在底面,再按顺序放进:海绵(1 块)、滤纸(3 张)、PVDF 膜、凝胶、滤纸(3 张)、海绵(1 块),合起夹子放于转移槽中,接通电源,120 mA 恒流转膜 2 h。凝胶进行染色,观察蛋白质转移情况。

1.2.2.5 抗原检测

把 PVDF 膜浸入到丽春红溶液中,转膜

成功后用 Tris 缓冲生理盐水(TBS)洗掉丽春红溶液,再用 TBS 漂洗 3 次后,置于 4℃ 封闭液中过夜;次日 PVDF 膜在脱色摇床上用 TBS 漂洗 3 次,每次 10 min,然后加入一抗后在 4℃ 条件放置 2 h。在脱色摇床上用 TBS 漂洗 3 次,每次 10 min,再加入二抗,室温下放置 1 h;再次使用 TBS 漂洗 3 次,每次 10 min,加入 DAB 显色 10 min,如有清晰条带出现,立即用 PBS 终止显色。

1.2.2.6 平均光密度测定及结果判定

用扫描仪扫描 PVDF 膜,自动图像分析系统对染色结果进行半定量分析。以特定的相对分子质量位置出现棕色条带为阳性,对特异性蛋白条带 100×10³ 处进行扫描后,在相同条件下选取 8 个点,应用图像分析系统测定条带平均 A 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,两样本间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析;一致性分析采用 Kappa 检验;检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌与癌旁组织 RACK1、Src 及 Bcl-2 蛋白的表达

免疫组织化学试验中,RACK1、Src 和 Bcl-2 蛋白均表现为棕黄色颗粒,见图 1。RACK1 主要表达于细胞质和细胞膜中,细胞核内无表达(图 1A~C);Src 主要定位于细胞质,并可见部分细胞膜染色(图 1D、E);Bcl-2 主要定位于细胞质,也有在细胞核内,以核膜周围多见,为棕黄色,有的表现为小颗粒状呈弥散性或片状分布(图 1F、G)。与癌旁组织相比,胃癌组织中 RACK1 表达明显降低,而 Src 及 Bcl-2 表达升高。三者在胃癌和癌旁组织中的表达阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。Western blotting 试验中,与癌旁组织相比,胃癌组织中 RACK1 表达下调,而 Src 及 Bcl-2 表达上调,见图 2。三者在胃癌和癌旁组织中的表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 胃癌及癌旁组织中 RACK1、Src 及 Bcl-2 的表达阳性率比较 [$n=80, n(\%)$]

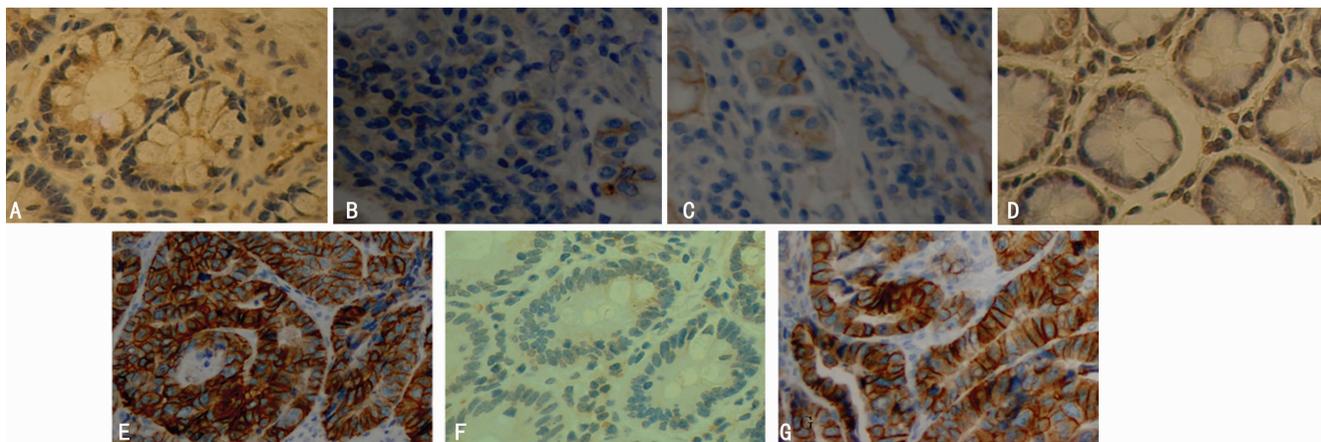
组织类型	RACK1	Src	Bcl-2
胃癌组织	21(26.25)	54(67.50)	68(85.00)
癌旁组织	63(78.75)	17(21.25)	19(23.75)
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 胃癌及癌旁组织中 RACK1、Src 及 Bcl-2 的表达水平比较 [$n=80, \bar{x} \pm s$]

组织类型	RACK1	Src	Bcl-2
胃癌组织	0.113±0.017	0.405±0.021	0.396±0.014
癌旁组织	0.382±0.012	0.194±0.015	0.152±0.011
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

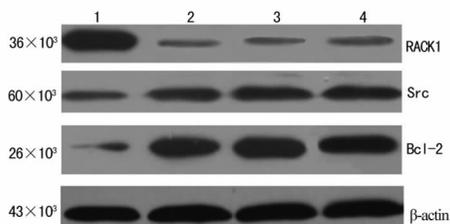
2.2 胃癌组织中 RACK1 与 Src、Bcl-2 蛋白表达的相关性

经 Spearman 秩相关分析,在胃癌组织中 RACK1 分别与 Src、Bcl-2 表达呈负相关(相关系数 *r* 值分别为 -0.632、-0.754, $P<0.01$),Src 与 Bcl-2 表达无明显相关性($r=0.217, P>0.05$)。经 Kappa 检验,Src 与 Bcl-2 蛋白在胃癌组织中的表达一致性较差($\kappa=0.52, P=0.076$)。



A: RACK1 在癌旁组织中的表达(×400); B: RACK1 在胃癌(低分化)中的表达(×400); C: RACK1 在胃癌(T_N)中的表达(×400); D: Src 在癌旁组织中的表达(×400); E: Src 在胃癌(高分化)中的表达(×400); F: Bcl-2 在癌旁组织中的表达(×400); G: Bcl-2 在胃癌(高分化)中的表达(×400)。

图 1 RACK1、Src 和 Bcl-2 蛋白在胃癌及癌旁组织中的表达(免疫组织化学)



1: 癌旁组织; 2: 低分化胃癌; 3: T_N 胃癌; 4: N₃ 胃癌。

图 2 Western blotting 试验中 RACK1、Src 及 Bcl-2 的表达

3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其中腺癌在胃的恶性肿瘤中占 95%。近几年,随着现代生活方式的改变,胃癌呈现年轻化趋势,与环境污染及不良生活习惯有着很大的关系。我国胃癌病死率为 25.2/10 万,约占全部恶性肿瘤死亡人数的 23.2%^[3]。胃癌早期大部分患者无症状或仅有轻微症状,当临床症状明显时通常已到晚期。胃癌转移、复发是患者死亡的主要原因,也是治疗的最大障碍,所以研究胃癌的浸润、转移机制及寻找胃癌的早期诊断指标,不仅有利于提高胃癌的诊疗水平,而且对改善预后亦有十分重要的意义。

既往研究发现,RACK1 可以通过抑制 Src 蛋白减缓细胞增殖^[4]。Src 蛋白是一种酪氨酸激酶,可以通过生长因子受体、血管内皮生长因子等下游信号蛋白参与调控细胞的增殖、血管生成及迁移^[5-7]。Src 的重要功能之一就是介导受体酪氨酸激酶如人表皮生长因子受体 1(HER1)、人表皮生长因子受体 2(HER2)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等的增殖信号,进而激活生长因子受体结合蛋白-2(Grb2)/Sos/Ras/Raf/MER/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路^[8],在细胞膜上 Src 与 RACK1/蛋白激酶 C(PKC)复合体共定位,Src 可诱导 RACK1 磷酸化,磷酸化的 RACK1 对 Src 产生抑制作用,从而抑制细胞增殖。同时,在某些情况下 RACK1 还具有促进凋亡的作用。凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡,对多细胞生物去除不需要或异常的细胞起着必要作用^[9]。凋亡逃逸是恶性肿瘤细胞的关键特征之一,可以导致细胞无控制的生长及抗药性的产生。凋亡受促凋亡蛋白及抗凋亡蛋白间平衡状态的调控。正常情况下,凋亡信号促使促凋亡蛋白细胞死亡调节因子(Bim)的剪接变体 BimEL 与抗凋亡的 Bcl-2 蛋白相互作用,

导致 Bcl-2/Bax 复合体分离,游离的 Bax 与线粒体结合,在线粒体表面形成孔隙,释放出细胞色素 C,进而活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3 及 Caspase-9,导致细胞死亡^[10]。此外,RACK1 可以通过抑制 Bcl-2 的表达,诱导 Bim 表达而产生促凋亡的作用^[11]。据此,笔者推测在胃癌中可能存在 RACK1 表达下降,且丧失对 Src 及 Bcl-2 的抑制,导致细胞增殖失调及凋亡逃逸,从而诱导肿瘤的发生、发展。

综上所述,本研究采用免疫组织化学法及 Western blotting 检测胃癌及癌旁组织中 RACK1、Src、Bcl-2 的表达,结果显示:在胃癌组织中 RACK1 表达明显降低,并且随着 RACK1 表达的降低,Src、Bcl-2 的表达升高,呈现负相关性。在今后的试验中,笔者将应用质粒转染等技术沉默或过表达胃癌细胞株中的 RACK1,观察不同的 RACK1 表达水平对 Src、Bcl-2 表达及细胞增殖与凋亡的影响,进一步探讨 RACK1 在胃癌发生、发展中的作用。

参考文献

- [1] Deng YZ, Yao F, Li JJ, et al. RACK1 suppresses gastric tumorigenesis by stabilizing the β-catenin destruction complex[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 812-823.
- [2] Chang BY, Harte RA, Cartwright CA. RACK1: a novel substrate for the Src protein-tyrosine kinase[J]. *Oncogene*, 2002, 21(50): 7619-7629.
- [3] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [4] Ruan Y, Sun L, Hao Y, et al. Ribosomal RACK1 promotes chemoresistance and growth in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2554-2566.
- [5] Guarino M. Src signaling in cancer invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 14-26.
- [6] Park KW, Kim SJ, Ohs Y. Clinicopathologic significance of nuclear factor-κB and vascular endothelial growth factor expression in advanced gastric cancer patients[J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37(4): 183-190.
- [7] Summy JM, Gallick GE. Treatment for(下转第 2651 页)

抑制病情发展及改善预后均具有重要的临床价值^[13]。低分子肝素由普通肝素化学降解或酶解得到,具有抗血栓、抗凝和抗炎等作用,是临床最常用的抗凝药物之一。低分子肝素用于治疗老年重症肺炎已得到研究证实^[14]。本研究在常规治疗和营养治疗基础上,对治疗 2 组患者加用低分子肝素取得良好效果。本研究结果显示,相对于对照组和治疗 1 组,加用低分子肝素治疗老年重症肺炎患者能够明显改善患者的血气指标水平,降低 APACHE II 评分,改善凝血紊乱状态,其治疗显效率明显高于治疗 1 组,提示加用低分子肝素治疗对重症肺炎有较好的疗效。

为探究本研究综合疗法的作用机制,笔者对治疗后患者的免疫功能和炎症因子变化情况进行了观察,结果显示,加用低分子肝素治疗可明显增加患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值和 IgA、IgG 及 IgM 水平。RAGE 为细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员,属多配体受体,能够与多种配体相结合发挥相关的生物学效应,参与肺损伤等多种炎症反应的病理过程^[15]。如通过与多种炎症因子配体结合激活下游肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-8 等炎症因子,而这些因子与重症肺炎的病程密切相关^[16]。本研究发现,与对照组和治疗 1 组比较,治疗 2 组加用低分子肝素可明显降低 RAGE 水平。

综上所述,早期营养支持联合谷氨酰胺和低分子肝素综合疗法治疗老年重症肺炎患者,能改善血气水平和凝血功能紊乱,提高临床疗效,增强患者免疫功能和减少血气 RAGE 表达水平。

参考文献

- [1] Rabello LS, Silva JR, Azevedo LC, et al. Clinical outcomes and microbiological characteristics of severe pneumonia in cancer patients: a prospective cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120544.
- [2] 葛晓竹, 田巍, 邓晓慧, 等. 老年重症肺炎患者血小板减少与利奈唑胺的应用分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(6): 1372-1374.
- [3] De Pascale G, Bello G, Antonelli M. Steroids in severe pneumonia: a literature review[J]. Minerva Anestesiol, 2011, 77(9): 902-910.
- [4] 朱湘芸, 王洵, 赵弘卿. 老年重症肺炎患者病原菌耐药性及死亡相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(17): 4250-4252.
- [5] 燕艳丽. 肠内营养支持和肠外营养支持对老年重症肺炎患者的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(5): 2251-2252.
- [6] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of American/American thoracic society

consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (Suppl 2): S27-72.

- [7] Becher RD, Chang MC, Hoth JJ, et al. Does acute physiology and chronic health evaluation II provide a valid metric to directly compare disease severity in trauma versus surgical intensive care unit patients[J]. Am Surg, 2012, 78 (11): 1261-1269.
- [8] 曾宗鼎, 邢崇浩. 降阶梯方案治疗呼吸科重症监护病房老年重症肺炎患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 2271-2273.
- [9] Ratan SK, Rattan KN, Ratan J, et al. Temporary transgastric fistula occlusion as salvage procedure in neonates with esophageal atresia with wide distal fistula and moderate to severe pneumonia[J]. Pediatr Surg Int, 2005, 21(7): 527-531.
- [10] Correia MI, Guimarães J, De Mattos LC, et al. Peripheral parenteral nutrition: an option for patients with an indication for short-term parenteral nutrition[J]. Nutr Hosp, 2004, 19(1): 14-18.
- [11] 韩芳, 孙仁华. 谷氨酰胺对机械通气的 COPD 患者疗效评价[J]. 重庆医学, 2004, 33(5): 759-760.
- [12] Wada H, Aota T, Matsumoto T, et al. Antithrombin or thrombomodulin administration in severe pneumonia patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation; comment on two papers[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(4): 684-685.
- [13] 王国祥, 王玺, 王平, 等. 低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者 APACHE II 评分及动脉血气分析参数的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1): 16-19.
- [14] 王平, 王玺, 张丽涓, 等. 低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 734-737.
- [15] Chuang YC, Shaw HM, Chen CC, et al. Short-term glutamine supplementation decreases lung inflammation and the receptor for advanced glycation end-products expression in direct acute lung injury in mice[J]. BMC Pulm Med, 2014(14): 115.
- [16] 滕寅, 肖家荣, 林鹏, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者细胞免疫及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 295-297.

(收稿日期: 2016-01-14 修回日期: 2016-03-26)

(上接第 2647 页)

- advanced tumors: Src reclaims center stage[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(5): 1398-1401.
- [8] Gryko M, Pryczynicz A, Zareba K, et al. The expression of Bcl-2 and BID in gastric cancer cells[J]. J Immunol Res, 2014(2014): 953203.
 - [9] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-257.

- [10] Zhang W, Cheng GZ, Gong J, et al. RACK1 and CIS mediate the degradation of BimEL in cancer cells[J]. J Biol Chem, 2008, 283(24): 16416-16426.
- [11] Mamidipudi V, Cartwright CA. A novel pro-apoptotic function of RACK1: suppression of Src activity in the intrinsic and Akt pathways[J]. Oncogene, 2009, 28(50): 4421-4433.

(收稿日期: 2016-01-18 修回日期: 2016-03-30)