doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.005

RNA 干扰 Mcl-1 基因表达对淋巴瘤 Raji 细胞增殖和凋亡的机制研究 *

任婧婧[1] 李 光[1] 刘志勤[2] 张韵洁[1] 谢 佳[1] 刘 锋[1] 戴进前[1] 宋艳萍[1△]

（1 西安交通大学附属西安市中心医院 血液病研究所 陕西 西安 710003；
2 西安交通大学附属西安市中心医院 神经内科 陕西 西安 710003）

摘要 目的：探讨抑制 Mcl-1 基因表达对淋巴瘤 Raji 细胞增殖和凋亡的影响及机制。**方法：**NC-siRNA、Mcl-1-siRNA 转染 Raji 细胞，以不作任何处理的细胞作为空白对照组，48h 后 Western blot 检测各组细胞中 Mcl-1 的蛋白表达；CCK8 实验和流式细胞仪分别检测细胞的增殖和凋亡情况；Western blot 检测 Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 蛋白表达。**结果：**转染 Mcl-1-siRNA 后 Mcl-1 的蛋白表达显著降低；与对照组及 NC-siRNA 组比较，Mcl-1-siRNA 组细胞存活率显著降低，细胞凋亡率显著升高，Cleaved caspase3 蛋白显著上调表达，Notch1 和 Hes1 蛋白显著下调表达。**结论：**RNA 干扰抑制 Mcl-1 基因表达可显著降低 Raji 细胞增殖及诱导细胞凋亡，其机制与抑制 Notch1 信号通路有关。

关键词：淋巴瘤；Mcl-1 基因；增殖；凋亡；RNA 干扰；Notch1 信号通路

中图分类号：R-33; R733.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)30-5823-04

The Mechanism of RNA Interference Mcl-1 Gene Expression on the Proliferation and Apoptosis of Lymphoma Raji Cells*

REN Jing-jing[1], LI Guang[1], LIU Zhi-qin[2], ZHANG Yun-jie[1], XIE Jia[1], LIU Feng[1], DAI Jin-qian[1], SONG Yan-ping[1△]

(1 Institute of Hematology, Xi'an Central Hospital Affiliated to Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;
2 Department of Neurology, Xi'an Central Hospital Affiliated to Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and mechanism of RNA interference Mcl-1 gene expression on proliferation and apoptosis of lymphoma Raji cells. **Methods:** NC-siRNA and Mcl-1-siRNA were transfected into Raji cells, the cells without any treatment as the control group, the expression of Mcl-1 protein was detected by Western blot after 48h; CCK8 assay and flow cytometry were used to detect the proliferation and apoptosis of the cells; expression of Cleaved Caspase3, Notch1, Hes1 protein were detected by Western blot. **Results:** Mcl-1 expression after transfected Mcl-1-siRNA was significantly decreased; compared with the control group and NC-siRNA group, cell survival rate in Mcl-1-siRNA group decreased significantly, the apoptosis rate was significantly increased, the expression of Cleaved Caspase3 protein was significantly up-regulated, Notch1 and Hes1 protein were significantly down-regulated. **Conclusion:** RNA interference can inhibit the expression of Mcl-1 gene and decrease the proliferation and induce apoptosis of Raji cells, which may be related to the inhibition of Notch1 signaling pathway.

Key words: Lymphoma; Mcl-1 gene; Proliferation; Apoptosis; RNA interference; Notch1 signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R733.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)30-5823-04

淋巴瘤（Lymphoma）是一种常见的血液系统恶性肿瘤，起源于淋巴结或淋巴组织，分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤，我国 85%-90%的恶性淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤，从发病机制到诊断、分型都很复杂，且发病率高，严重危害人类健康。因此，探索新的治疗方法具有重要意义[1-3]。髓细胞白血病 -1（myloid cell leukemia-1，Mcl-1）是 Bcl-2 家族的一个抗凋亡因子，可通过与该家族的 Bak、Bim、NOXA 相互作用，抑制细胞色素 C 的释放，从而抑制细胞的凋亡[4,5]。在多种肿瘤细胞中高表达，如胰腺癌、肝癌、乳腺癌等，其高表达影响拮抗药物、放射和生物制剂对抗肿瘤作用[6-8]。有研究显示，抑制肝癌细胞中 Mcl-1 的表达可降低癌细胞的增殖及诱导细胞凋亡[9]。本研究通过 RNA 干扰技术沉默 Mcl-1 在淋巴瘤 Raji 细胞中的表达，研究其对淋巴瘤 Raji 细胞增殖及凋亡的影响，并进一步探讨其作用机制，以期为该病的分子靶向治疗提供一定的理论基础。

1 材料方法

1.1 细胞株

人 Burkitt 淋巴瘤 B 细胞株 Raji 购自中国科学院细胞库。

* 基金项目：陕西省科学技术研究发展计划项目（2014K11-02-03-03）

作者简介：任婧婧（1981-），女，硕士研究生，主治医师，主要研究方向：恶性血液病免疫治疗及细胞分子调控机制，
E-mail: wangqing@126.com
△ 通讯作者：宋艳萍（1966-），女，博士研究生，主任医师，主要研究方向：血液肿瘤发病机制与药物治疗，
E-mail: xjtusyp@163.com，电话：13572973308

（收稿日期：2017-04-28 接受日期：2017-05-25）

1.2 主要试剂和仪器

胰酶、胎牛血清、青链霉素、RPMI1640 培养基均购自美国 Gibco 公司；BCA 试剂盒、CCK8 试剂盒、Annexin V-FITC 凋亡试剂盒均购自碧云天生物技术研究所；Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 抗体均购自美国 abcam 公司；siRNA 由上海吉玛制药技术有限公司合成；二氧化碳（CO_2）细胞培养箱购自德国 Heraus 公司；倒置显微镜购自日本 OLYMPUS；酶标仪、电泳凝胶图像分析系统、聚丙烯酰胺凝胶电泳仪均购自 Bio-Rad 公司。

1.3 细胞培养及转染

37℃、5% CO_2、95%饱和湿度条件下，将 Raji 细胞于 RPMI1640 细胞培养液中（含有 10%胎牛血清及青链霉素双抗的混合液）常规传代培养。取对数生长期的细胞，以 4× 10^5 个 / 孔接种于 6 孔细胞培养板中，置于 37℃，5% CO_2 培养箱中培养。细胞生长融合度达到 80-90%时按照脂质体 Lipofectamine™2000 转染方法（美国 Invitrogen 公司）将 NC-siRNA、Mcl-1-siRNA 转染至细胞中，空白对照组不经任何处理。转染 6h 后，更换细胞培养液继续培养。

1.4 转染效果检测

取转染后培养 48 h 的各组细胞，加入 100 μL 细胞裂解液和 1 μL 酶制剂置于冰上裂解反应 30 min，12000 rpm 低温离心 15 min，吸取中间清亮层，取少量蛋白 BCA 试剂盒检测提取的蛋白浓度。12%的聚丙烯酰氨凝胶电泳（SDS-PAGE）分离，电转移法转膜，室温下 5%的蛋白封闭液封闭 1 h，TBST 清洗后加入 1:1000 稀释的 Mcl-1、GAPDH 抗体，4℃孵育过夜，再次漂洗后加入 1:1000 稀释的辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 作为二抗，室温摇床作用 1 h，TBST 洗膜后 ECL 发光剂显影，自动凝胶成像系统采集图像。以 GAPDH 作为内参，分析 Mcl-1 的蛋白表达水平。

1.5 细胞增殖检测

取生长至对数期的 Raji 细胞，以 3× 10^3 个 / 孔接种于 96 孔细胞培养板中，每组设置 5 个复孔，按照 1.4 方法转染，6h 换液，培养 48 h 后，每孔细胞中加入 CCK-8 试剂 10 μL，于 37℃、5% CO_2 条件下培养 2h，全自动酶标仪置于 490 nm 波长测定各个孔的吸光度（A）。实验重复 3 次，按照以下公式计算细胞增殖率。细胞增殖率 =（转染组细胞 A/ 对照组细胞 A）× 100%。

1.6 细胞凋亡检测

取转染后培养 48 h 的各组细胞，以 1× 10^6 个 / 孔接种于 24 孔细胞培养板中，800 rpm 离心 5 min，弃掉上清，PBS 重悬细胞，再次离心后加入 500 μL 的结合缓冲液重悬细胞，混合均匀后再加入 Annexin-V 和 PI 的溶液各 5 μL，避光室温反应 15 min，再加 400 μL 结合缓冲液，在 1h 内上流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.7 Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 蛋白表达检测

取转染后培养 48h 的各组细胞，提取细胞中的蛋白，按照 1.4 方法检测 Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 蛋白表达。

1.8 统计学方法

所有实验数据采用 SPSS21.0 软件进行分析，计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，各组间差异比较采用单因素方差分析，两组比较采用 t 检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染后的 Raji 细胞中 Mcl-1 的蛋白表达

各组 siRNA 转染至 Raji 细胞中 48h 后，Western blot 检测 Mcl-1 的蛋白表达，结果显示，NC-siRNA 组与对照组间 Mcl-1 的蛋白表达差异无统计学意义（P>0.05），Mcl-1-siRNA 组 Mcl-1 的蛋白表达显著低于对照组（P<0.01）（图 1）。

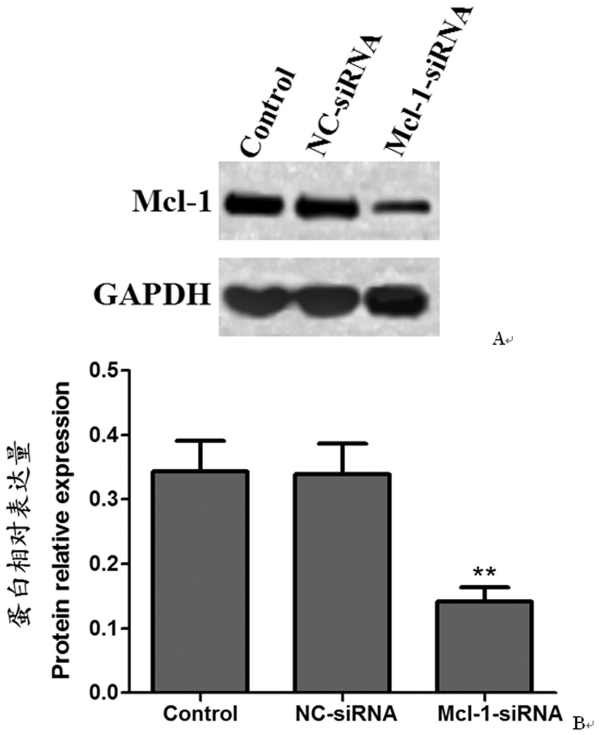


图 1 转染后的 Raji 细胞中 Mcl-1 的蛋白表达

Fig.1 Expression of Mcl-1 in transfected Raji cells

注：A：Western blot 检测转染后的各组细胞中 Mcl-1 的蛋白表达；B：Mcl-1 的蛋白相对表达量；与 Control 组比较，**P<0.01。

Note: A: Western blot was used to detect the expression of Mcl-1 protein in the transfected cells ;B: The relative expression of Mcl-1 protein; compared with Control group, **P<0.01.

2.2 转染 Mcl-1-siRNA 降低 Raji 细胞增殖

CCK8 实验检测各组 siRNA 转染 48 h 后细胞的增殖情况，结果显示，与对照组及 NC-siRNA 组比较，Mcl-1-siRNA 组细胞存活率显著降低（P<0.01）（图 2）。

2.3 转染 Mcl-1-siRNA 促进 Raji 细胞凋亡

各组 siRNA 转染 48h 后，流式细胞仪检测细胞凋亡情况，结果显示，与对照组及 NC-siRNA 组比较，Mcl-1-siRNA 组细胞凋亡率显著升高（P<0.01）（图 3）。

2.4 转染 Mcl-1-siRNA 对 Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 蛋白表达的影响

Western blot 检测凋亡相关蛋白 Cleaved caspase3 及 Notch1 信号通路相关蛋白 Notch1、Hes1 蛋白表达，结果显示，与对照组及 NC-siRNA 组比较，Mcl-1-siRNA 组 Cleaved caspase3 蛋白表达显著上调，Notch1、Hes1 蛋白表达显著下调

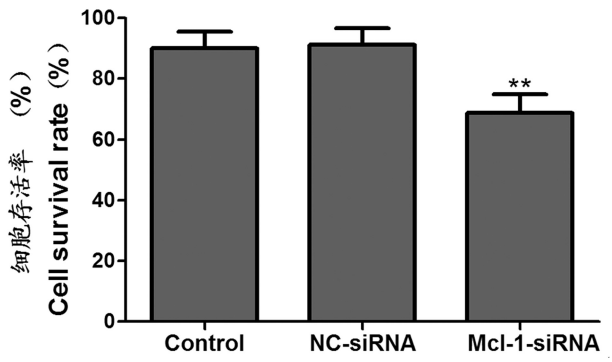


图 2 转染 Mcl-1-siRNA 对 Raji 细胞增殖的影响

Fig. 2 Effect of Mcl-1-siRNA transfection on proliferation of Raji cells

注:与 Control 组比较,**P<0.01。

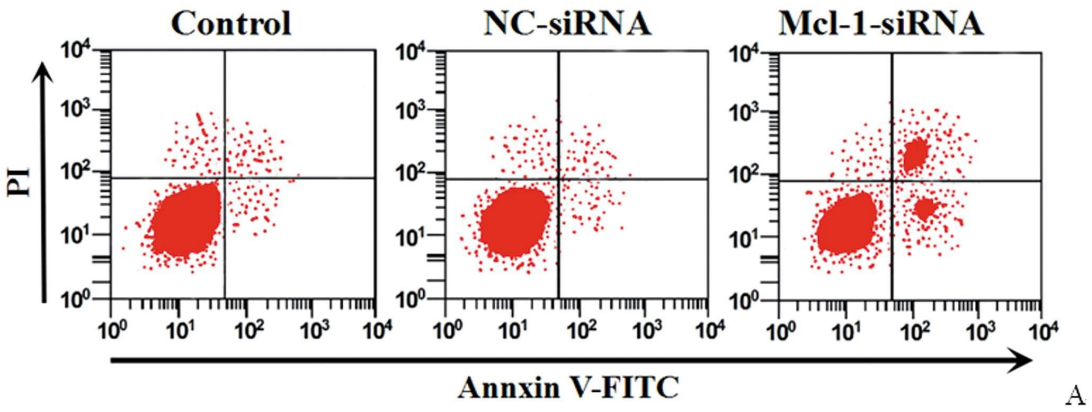
Note: compared with Control group, **P<0.01.

(P<0.01)(图 4)。

3 讨论

Mcl-1 是凋亡调控基因家族 Bcl-2 家族中一员，有显著的抗细胞凋亡作用，可通过与 Bcl-2 家族中的 NOXA、Bak、Bim 等家族成员相互作用，抑制线粒体中的细胞色素 C 的释放,使活化的 Caspase9 减少,进而使 Caspase3 激活减少,从而使细胞的凋亡受到抑制[10,11]。在多种肿瘤组织中高表达,如乳腺癌、肺癌、白血病等,其蛋白表达影响肿瘤的发生及发展[12-14]。有研究证实,下调 Mcl-1 的表达对多种肿瘤细胞的凋亡非常有效[15,16]。如胃癌细胞中抑制 Mcl-1 的表达可降低癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力,促进细胞的凋亡[17,18]。靶向沉默胰腺癌细胞中 Mcl-1 的表达可降低细胞的增殖,诱导细胞凋亡[19,20]。RNA 干扰技术是一种高效、可行的抑制基因表达的手段,目前已在信号转导、基因治疗等领域中得到广泛的应用[21,22]。

本研究通过 RNA 干扰技术沉默淋巴瘤 Raji 细胞中 Mcl-1 的表达,研究其对细胞增殖及凋亡的影响,结果显示,Raji 细胞的增殖明显降低,细胞凋亡明显增加。这说明 Mcl-1 的高表达影响了淋巴瘤细胞的增殖和和凋亡,而抑制其表达可降低癌细胞的增殖及诱导凋亡。凋亡是多种细胞生物的共同特征,凋亡信号途径的缺失将引起肿瘤的发生及发展。Caspase 家族在细胞凋亡过程中起到关键作用,Caspase3 是 Caspase 家族的关键酶,处于 Caspase 级联反应的下游,是细胞凋亡过程中的关键执行者,是多种凋亡刺激信号的最终汇集点,也被称为 " 凋亡的执行者 ",目前已在胃癌、淋巴瘤等多种肿瘤中得到研究[23-25]。本研究进一步检测 RNA 干扰沉默 Mcl-1 的表达后 Cleaved Caspase3 蛋白表达,结果显示,Cleaved Caspase3 蛋白表达显著



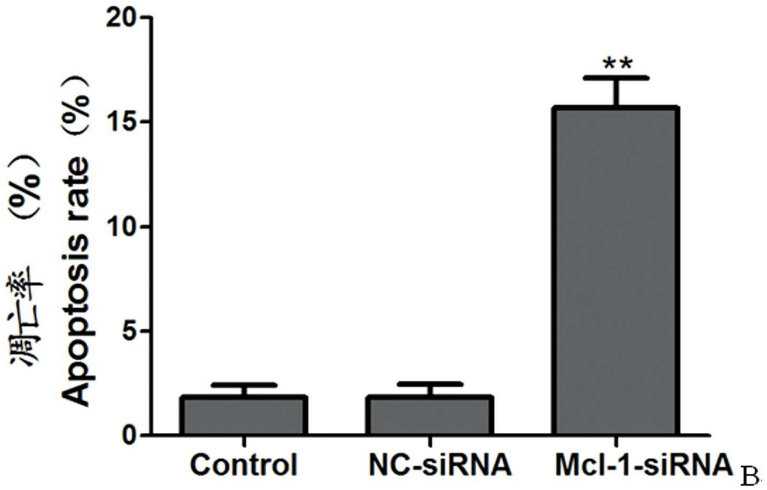


图 3 转染 Mcl-1-siRNA 对 Raji 细胞凋亡的影响

Fig.3 Effect of Mcl-1-siRNA transfection on apoptosis of Raji cells

注:A:流式细胞仪检测细胞凋亡结果;B:细胞凋亡率;与 Control 组比较,**P<0.01。

Note: A: flow cytometry was used to detect apoptosis results; B: apoptosis rate; compared with Control group, **P<0.01.

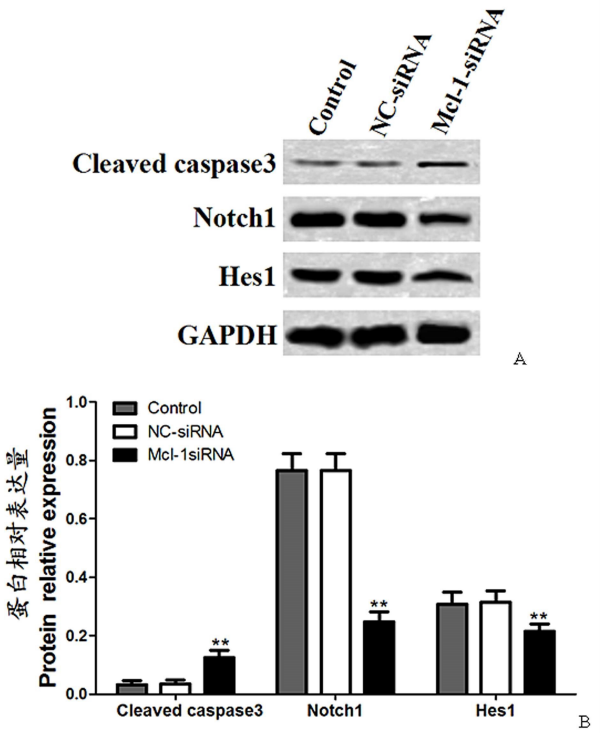


图 4 转染 Mcl-1-siRNA 对 Cleaved caspase3、Notch1、Hes1 蛋白表达的影响

Fig. 4 Effect of Mcl-1-siRNA transfection on the expression of Cleaved caspase3, Notch1, Hes1 protein

注:A:Western blot 检测结果图;B:蛋白相对表达量;与 Control 组比较,**P<0.01。

Note: A:Western blot test results map; B: protein relative expression; compared with Control group, **P<0.01.

升高。

Notch1 是 Notch 基因家族中的一员,Notch1 信号通路在细胞的增殖、凋亡、分化、生存中有重要作用,其异常表达与多种肿瘤的发生及发展有关,如肺癌、淋巴瘤、胃癌等[26-28]。目前该信号通路已成为肿瘤研究中的热点。研究显示,抑制该信号通路可降低肿瘤的发生及发展 [29]。Hes1、c-Myc、cyclin D1 等是 Notch1 信号通路重要的靶基因,其中 Hes1 是最重要的靶基因,其表达是 Notch1 信号通路是否激活的重要标志。本研究中沉默 Mcl-1 的表达后检测 Notch1、Hes1 蛋白表达,结果显示,Notch1、Hes1 蛋白表达均显著下调。

综上所述,RNA 干扰沉默淋巴瘤 Raji 细胞中 Mcl-1 的表达后可通过抑制 Notch1 信号通路降低肿瘤的增殖和诱导细胞的凋亡。有研究显示,沉默 Mcl-1 的表达可降低淋巴瘤细胞的增殖[30],但对细胞的凋亡及引起凋亡的机制研究的不清楚,且是否通过 Notch1 信号通路起作用也研究的尚不清楚。因此,本研究为淋巴瘤的分子诊断及靶向治疗提供了新的策略。以后还需关注 Mcl-1 基因对淋巴瘤细胞其他生物学特性的影响以及影响机制。

参 考 文 献(References)

[1] Ridah M, Jalilah L, Ismail A, et al. Pyrosequencing-based quantitative identification of p16 methylation in diffuse large b-cell lymphoma at two centres in the east coast of malaysia [J]. Journal of Biomedical and Clinical Sciences, 2016, 1(1): 12-17

[2] Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2015, 92(1): 32-39

[3] Cheson B D, Fisher R I, Barrington S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. Journal of clinical oncology, 2014, 32(27): 3059-3067

[4] Anstee N S, Vandenberg C J, Campbell K J, et al. Overexpression of Mcl-1 exacerbates lymphocyte accumulation and autoimmune kidney disease in lpr mice [J]. Cell Death & Differentiation, 2017, 24(3): 397-408

[5] Goodwin C M, Rossanese O W, Olejniczak E T, et al. Myeloid cell leukemia-1 is an important apoptotic survival factor in triple-negative breast cancer[J]. Cell Death & Differentiation, 2015, 22(12): 2098-2106

[6] Pelz N F, Bian Z, Zhao B, et al. Discovery of 2-indole-acylsulfonamide myeloid cell leukemia 1 (Mcl-1) inhibitors using fragment-based methods[J]. Journal of medicinal chemistry, 2016, 59(5): 2054-2066

[7] Kawakami H, Huang S, Pal K, et al. Mutant BRAF upregulates MCL-1 to confer apoptosis resistance that is reversed by MCL-1 antagonism and cobimetinib in colorectal cancer [J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2016, 15(12): 3015-3027

[8] Lee T, Bian Z, Zhao B, et al. Discovery and biological characterization of potent myeloid cell leukemia 1 inhibitors [J]. FEBS letters, 2017, 591(1): 240-251

[9] Hu J, Xu C, Cheng B, et al. Imperatorin acts as a cisplatin sensitizer via downregulating Mcl-1 expression in HCC chemotherapy [J]. Tumor Biology, 2016, 37(1): 331-339

[10] Giri J, Srivastav S, Basu M, et al. Leishmania donovani Exploits Myeloid Cell Leukemia 1 (MCL-1) Protein to Prevent Mitochondria-dependent Host Cell Apoptosis [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(7): 3496-3507

[11] Zhang W, Yang R, Feng Y, et al. Angiotensin II degrades myeloid cell leukemia 1 in human umbilical vein endothelial cells[J]. IUBMB life, 2017, 69(5): 321-327

[12] Wu D W, Chen C Y, Chu C L, et al. Paxillin confers resistance to tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancers via modulating BIM and Mcl-1 protein stability [J]. Oncogene, 2016, 35(5): 621-630

[13] Nhu D, Lessene G, Huang D C S, et al. Small molecules targeting Mcl-1: the search for a silver bullet in cancer therapy [J]. MedChemComm, 2016, 7(5): 778-787

[14] Park E, Kwon H Y, Jung J H, et al. Inhibition of Myeloid Cell Leukemia 1 and Activation of Caspases Are Critically Involved in Gallotannin induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells [J]. Phytotherapy Research, 2015, 29(8): 1225-1236

[15] Grabow S, Delbridge A R D, Aubrey B J, et al. Loss of a single Mcl-1 allele inhibits MYC-driven lymphomagenesis by sensitizing pro-B cells to apoptosis[J]. Cell reports, 2016, 14(10): 2337-2347

[16] Ding X, Zhang B, Pei Q, et al. Triptolide induces apoptotic cell death of human cholangiocarcinoma cells through inhibition of myeloid cell leukemia-1[J]. BMC cancer, 2014, 14(1): 271 (下转第 5831 页)

healthy Swedish adults aged 18-65 years[J]. Sci Total Environ, 2009, 407(2): 798-805

[14] Belyaev I Y, Koch C B, Terenius O, et al. Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation[J]. Bioelectromagnetics, 2006, 27(4): 295-306

[15] 张渊, 张建波, 唐俊, 等. 900 MHz 电磁辐照对大鼠学习记忆能力和血脑屏障通透性的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2014, (03): 217-221
Zhang Yuan, Zhang Jian-bo, Tang Jun, et al. Continuous exposure to 900 MHz electromagnetic field alters spatial memory and blood brain barrier permeability in rats [J]. Journal of Third Military Medical University, 2014, (03): 217-221

[16] Tang J, Zhang Y, Yang L, et al. Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mkp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats[J]. Brain Res, 2015, 1601: 92-101

[17] Albert E N, Kerns J M. Reversible microwave effects on the blood-brain barrier[J]. Brain Res, 1981, 230(1-2): 153-164

[18] Schirmacher A, Winters S, Fischer S, et al. Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro[J]. Bioelectromagnetics, 2000, 21(5): 338-345

[19] 李翔, 彭瑞云, 胡向军, 等. Occludin 在微波辐射致大鼠血脑屏障损伤中的变化及意义[J]. 解放军医学杂志, 2011, (07): 765-769
Li Xiang, Peng Rui-yun, Hu Xiang-jun, et al. Changes and significance of occludin expression in rats with blood-brain barrier injury induced by microwave radiation[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2011, (07): 765-769

[20] 苏镇涛, 李翔, 胡向军. 微波辐射对大鼠血脑屏障通透性影响[J]. 中国公共卫生, 2008(07): 802-804
Su Zhen-tao, Li Xiang, Hu Xiang-jun, et al. Effects of microwave radiation on permeability changes of blood - brain barrier in rats[J]. Chinese Journal of Public Health, 2008, (07): 802-804

[21] Masuda H, Hirota S, Ushiyama A, et al. No changes in cerebral microcirculatory parameters in rat during local cortex exposure to microwaves[J]. In Vivo, 2015, 29(2): 207-215

[22] Reinhold A K, Rittner H L. Barrier function in the peripheral and central nervous system - a review [J]. Pflugers Arch, 2017, 469(1): 123-134

[23] Li H J, Guo L M, Yang L L, et al. Electromagnetic-pulse-induced activation of p38 MAPK pathway and disruption of blood-retinal barrier[J]. Toxicol Lett, 2013, 220(1): 35-43

[24] Parrish K E, Sarkaria J N, Elmquist W F. Improving drug delivery to primary and metastatic brain tumors: Strategies to overcome the blood-brain barrier [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, 97(4): 336-346

(上接第 5826 页)

[17] Li L, Fan B, Zhang L H, et al. Trichostatin A potentiates TRAIL-induced antitumor effects via inhibition of ERK/FOXM1 pathway in gastric cancer[J]. Tumor Biology, 2016, 37(8): 10269-10278

[18] Lee W S, Kim N, Park Y R, et al. Myeloid cell leukemia-1 promotes epithelial-mesenchymal transition of human gastric cancer cells[J]. Oncology reports, 2015, 34(2): 1011-1016

[19] Radhakrishnan P, Ruh N, Harnoss J M, et al. Prolyl Hydroxylase 3 Attenuates MCL-1-Mediated ATP Production to Suppress the Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells [J]. Cancer research, 2016, 76(8): 2219-2230

[20] Ding X, Zhou X, Jiang B, et al. Triptolide suppresses proliferation, hypoxia-inducible factor-1 and c-Myc expression in pancreatic cancer cells[J]. Molecular medicine reports, 2015, 12(3): 4508-4513

[21] Castel S E, Martienssen R A. RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond [J]. Nature Reviews Genetics, 2013, 14(2): 100-112

[22] Liu Y C, Sharma S, Peters B, et al. In Vivo RNA Interference Screens Identify Regulators of Antiviral CD4 and CD8 T Cell Differentiation [J]. Immunity, 2014, 41: 325-338

[23] 张丹, 吕亮, 申兴斌, 等. 大肠癌中 Survivin, NF-κB, I-κB 及 Caspase-3 的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(03): 549-552
Zhang Dan, Lv Liang, Shen Xing-bin, et al. Expression of Survivin, NF-κB, I-κB and Caspase-3 in colorectal carcinoma and its significance [J]. Chinese Journal of gerontology, 2017, 37(03): 549-552

[24] Moshtaghi F, Esmaeilzadeh Bahabadi S, Mazaheri M, et al. Increasing of Caspase3 Gene Expression in Mcf7 Breast Cancer Cell Line by Nigella Sativa Hydro Alcoholic Extract [J]. SSU_Journals, 2016, 24(1): 1-11

[25] Katayama S, Shimoda K, Takenaga Y. Loss of ADAR1 in human iPS cells promotes caspase3 mediated apoptotic cell death [J]. Genes to Cells, 2015, 20(8): 675-680

[26] Baumgart A, Mazur P K, Anton M, et al. Opposing role of Notch1 and Notch2 in a KrasG12D-driven murine non-small cell lung cancer model[J]. Oncogene, 2015, 34(5): 578-588

[27] Alabi R O, Glomski K, Haxaire C, et al. ADAM10-Dependent Signaling Through Notch1 and Notch4 Controls Development of Organ-Specific Vascular BedsNovelty and Significance [J]. Circulation Research, 2016, 119(4): 519-531

[28] Hong K J, Wu D C, Cheng K H, et al. RECK Inhibits Stemness Gene Expression and Tumorigenicity of Gastric Cancer Cells by Suppressing ADAM Mediated Notch1 Activation [J]. Journal of cellular physiology, 2014, 229(2): 191-201

[29] Wang Z, Li Y, Banerjee S, et al. Down-regulation of Notch-1 and Jagged-1 inhibits prostate cancer cell growth, migration and invasion, and induces apoptosis via inactivation of Akt, mTOR, and NF-B signaling pathways (Retraction of vol 109, pg 726, 2010)[J]. Journal of cellular biochemistry, 2016, 117(8): 1960-1960

[30] Kelly G L, Grabow S, Glaser S P, et al. Targeting of MCL-1 kills MYC-driven mouse and human lymphomas even when they bear mutations in p53[J]. Genes & development, 2014, 28(1): 58-70