文章编号:1000-5404(2012)24-2465-04

论著

α/β干扰素通过上调SARI表达抑制淋巴瘤细胞的增殖

黄英辉,张 立,黄 艳,黄 刚,杨朝辉,何 谐,钟 丹,何凤田 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室)

[摘要] **目的** 初步探讨α/β干扰素抑制淋巴瘤细胞增殖的分子机制。**方法** 用IFN-α/β处理淋巴瘤细胞(Namalwa、JeKo-1)和白血病细胞(Jurkat、THP-1)24 h,CCK-8法检测IFN-α/β对上述细胞的增殖抑制效果;RT-PCR、real-time PCR、Western blot检测其SARI mRNA和蛋白水平的变化;对SARI基因启动子区的转录因子结合位点进行生物信息学预测。**结果** IFN-α和IFN-β均可有效杀伤Namalwa和JeKo-1淋巴瘤细胞($P<0.05$),且均能显著诱导淋巴瘤细胞SARI mRNA和蛋白的表达($P<0.05$),但两种干扰素对Jurkat和THP-1白血病细胞的存活及SARI的表达均无显著影响($P>0.05$);生物信息学分析显示,SARI启动子区含有转录因子STAT的结合位点。**结论** 上调SARI表达可能是IFN-α/β抑制淋巴瘤细胞增殖的机制之一,而SARI的上调可能是由STAT介导的。

[关键词] 干扰素;SARI;淋巴瘤;STAT
[中图法分类号] R73-362;R733.4;R977 [文献标志码] A

Interferon-α/β inhibits lymphoma cell proliferation by up-regulating SARI expression

Huang Yinghui, Zhang Li, Huang Yan, Huang Gang, Yang Chaohui, He Xie, Zhong Dan, He Fengtian (Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the mechanism of interferon-α/β (IFN-α/β) inhibiting lymphoma cell proliferation. **Methods** Lymphoma cells (Namalwa and JeKo-1) and leukemia cells (Jurkat and THP-1) were treated with IFN-α/β for 24 h. Cell viability was measured by CCK-8 assay. The mRNA and protein expression levels of SARI were detected by reverse transcription PCR, real-time PCR and Western blotting. The transcription factor binding sites in SARI gene promoter region were predicted using bioinformatics method. **Results** Lymphoma cells (Namalwa and JeKo-1) were effectively killed by both IFN-α and IFN-β ($P<0.05$), and the mRNA and protein expression levels of SARI were significantly up-regulated ($P<0.05$). However, IFN-α/β had no significant effect on cell viability and SARI expression of leukemia cells (Jurkat and THP-1) ($P>0.05$). Bioinformatics results revealed that transcription factor STAT might bind to SARI gene promoter region. **Conclusion** Upregulation of SARI, which is possibly mediated by STAT, may be involved in the process of IFN-α/β inhibiting lymphoma cell proliferation.

[**Key words**] interferon; SARI; lymphoma; STAT

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30900642), the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011JJA10015) and the Foundation of Scientific Research of Third Military Medical University (2009XQN07). Corresponding author: He Fengtian, E-mail: hefengtian06@yahoo.com.cn

干扰素(interferon, IFN)是一类具有多效性的细胞因子,在抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等方面均发挥了重要作用[1-2]。其中,IFN-α在恶性黑色素瘤[3]、淋巴瘤[4]、慢性髓系白血病[5-6]等肿瘤治疗过程中效果显著;而IFN-β在黑色素瘤[7]、胶质瘤[2]、淋巴瘤[8]等肿瘤中的疗效也越来越受重视。但迄今为止,IFN-α/β的抗瘤机制仍未完全明了。干扰素诱导的激活蛋白1抑制剂(suppressor of activator protein 1 regulated by IFN,SARI)是一种抑癌分子[9],其基因定位于11q12与11q13之间,在正常细胞中高表达,但在肿瘤细胞中低表达或不表达。临床研究[10]表明:SARI低表达的肝癌患者往往预后较差,其有望成为判断肿瘤患者预后的标志物。2008年Su等[9]率先使用IFN-β诱导并克隆了SARI,发现它可以特异性地抑制多种肿瘤细胞增殖,却不杀伤正常细胞,展示了SARI作为一种特异性的抗瘤分子在肿瘤生物治疗领域的诱人前景。然而,关于IFN-α/β是否能通过诱导SARI表达而抑制淋巴瘤细胞增殖,目前尚不清楚。本研究采用IFN-α/β处理淋巴瘤(Namalwa、JeKo-1)和白血病(Jurkat、THP-1)细胞,检测其抗瘤效果,并对其抗淋巴瘤机制是否与诱导SARI表达有关进行了初步探究。

[基金项目] 国家自然科学基金(30900642);重庆市自然科学基金(CSTC2011JJA10015);第三军医大学校管课题(2009XQN07)
[通信作者] 何凤田,E-mail: hefengtian06@yahoo.com.cn

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人 Burkitt 淋巴瘤细胞株(Namalwa)、套细胞淋巴瘤细胞株(JeKo-1)、急性 T 细胞性白血病细胞株(Jurkat)、急性单核细胞性白血病细胞株(THP-1)均购自美国 ATCC。胎牛血清(乌拉圭 Gibco 公司),RPMI1640 培养基(美国 Gibco 公司),DMSO(美国 Sigma 公司),α 干扰素(美国 PBL 公司),β 干扰素(美国 Peprotech 公司),CCK-8(日本 Dojindo 公司),Trizol(北京康为世纪公司),琼脂糖、MMLV 反转录酶(美国 Invitrogen 公司),r*Taq* 酶、real-time PCR 检测试剂盒(大连 TaKaRa 公司),dNTP(美国 Promega 公司)。蛋白酶抑制剂(美国 Roche 公司),蛋白抽提试剂盒、BCA 检测试剂盒(南京碧云天公司),封闭蛋白干粉(武汉博士德公司),鼠抗人 β-actin 抗体、兔抗人 SARI 抗体(美国 Santa Cruz 公司),羊抗鼠二抗、羊抗兔二抗(北京中杉公司),PVDF 膜、ECL 化学发光试剂盒(美国 Thermo 公司)。引物用 Primer Premier 5.0 软件设计,由上海 Invitrogen 公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和处理 Namalwa、JeKo-1、Jurkat、THP-1 细胞均用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基,在孵箱 37 ℃,5% CO_2 培养,每 3 天左右换液传代。细胞达对数生长期时铺板,加 IFN-α/β 处理 24 h 后,行 CCK-8、PCR、Western blot 检测,以干扰素的溶剂 ddH_2O 处理作为对照,所有实验重复 3 次。

1.2.2 CCK-8 检测 调整对数生长期的 Namalwa、JeKo-1、Jurkat、THP-1 细胞数为 5×10^4/ml,接种于 96 孔板,100 μl/孔,并设置不含细胞的空白对照;6 h 后分别加入 ddH_2O(对照组),IFN-α(1 000、5 000 U/ml),IFN-β(20、200 ng/ml),设置 3 复孔,继续培养 24 h。每孔加入 10 μl CCK-8 试剂(注意防气泡产生),继续培养 2 h 后,用酶标仪检测光密度[$D(450)$]。

$$D(450)_{实测值}=D(450)_{样本}-D(450)_{对照}$$

1.2.3 总 RNA 提取及逆转录 参照文献[11],调整 Namalwa、JeKo-1、Jurkat、THP-1 细胞数为 5×10^5/ml 铺板,Trizol 法提取干扰素处理 24 h 后的细胞总 RNA,用核酸检测仪测 RNA 浓度及 $D(260)/D(280)$,取 $D(260)/D(280)$ 值为 1.8 ~ 2.0 的样品(2 μg)按 MMLV 说明书进行逆转录反应得到cDNA,置 -20 ℃ 保存。

1.2.4 RT-PCR PCR 反应按 r*Taq* 酶说明书进行:模板cDNA 1 μl,上下游引物(表 1,10 μmol/L)各 1 μl,dNTP(2.5 mmol/L)2 μl,10 × Buffer(不含 Mg^{2+})2.5 μl,Mg^{2+}(2.5 mmol/L)2 μl,r*Taq* 酶 0.2 μl,ddH_2O 补齐至 25 μl。β-actin:95 ℃ 预变性 3 min;95 ℃ 变性 45 s,60 ℃ 退火 45 s,72 ℃ 延伸 45 s,扩增 26 个循环,4 ℃ 保存。SARI:95 ℃ 预变性 3 min;95 ℃ 变性45 s,60 ℃ 退火 45 s,72 ℃ 延伸 45 s,扩增 30 个循环,4 ℃ 保存。取 PCR 产物行琼脂糖(1%)凝胶电泳,用 Bio-Rad 凝胶成像仪观察结果。

1.2.5 real-time PCR 取 1.2.2 所得 cDNA,采用 real-time PCR 试剂盒进行实时定量 PCR,对 SARI mRNA 表达水平进行测定。反应体系:SYBR Premix *Ex Taq*(2 ×)10 μl,SARI 上下游引物(表 1,10 μmol/L)各 1 μl,β-actin 上下游引物(10 μmol/L)各 1 μl,cDNA 1 μl,补超纯水至 20 μl。每个样品设 3 复孔,置 Bio-Rad real-time PCR 仪扩增,反应条件:95 ℃ 预变性 1 min;95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,扩增 40 个循环(实时定量);95 ℃ 1 min,55 ℃ 1 min,55 ℃ 10 s 81 个循环(溶解曲线),用 iQ5 软件分析结果,相对定量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

表 1 SARI 和 β-actin 的引物序列

基因名称	引物序列(5′→3′)	片段大小(bp)	用途
SARI	正义链:CCATGTACGTTGCTATCCAGG 反义链:TCTCCTTAATGTCACGCACGA	227	RT-PCR、real-time PCR
β-actin	正义链:CCATGTACGTTGCTATCCAGG 反义链:TCTCCTTAATGTCACGCACGA	252	RT-PCR
β-actin	正义链:GTGAAGGTGACAGCAGTCGGTT 反义链:GAAGTGGGGTGGCTTTTAGGA	157	real-time PCR

1.2.6 Western blot 检测 参照文献[11],用细胞裂解液和蛋白酶抑制剂提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,调整蛋白量为70 μg/孔,分装后用沸水煮 5 min 使蛋白变性,置 -70 ℃ 保存。12% SDS-PAGE 电泳,转移至 PVDF 膜,37 ℃ 脱脂奶粉封闭 1.5 h,按分子大小剪膜,一抗 β-actin 工作浓度为 1∶1 000,SARI 浓度为 1∶500,4 ℃ 孵过夜,TBST 洗涤 4 次,8 min/次,相应的二抗工作浓度均为 1∶10 000,37 ℃ 孵育 1 h,TBST 洗涤 4 次,8 min/次,超敏 ECL 化学发光显影。

1.2.7 生物信息学预测 SARI 基因启动子区转录因子结合位点 利用 UCSC(http://www.genome.ucsc.edu/)查找 SARI 基因的启动子区 -3 000 bp,用 cbrc 网站(http://www.cbrc.jp/research/db/TFSEARCH.html)对其转录因子结合位点进行预测,阈值设定为 90 分,预测 SARI 启动子区的转录因子结合位点。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 Graphpad Prism 5 统计软件,各组间均数比较用单因素方差分析。

2 结果

2.1 IFN-α/β 能抑制淋巴瘤细胞增殖,但对白血病细胞无影响

如图 1 所示,IFN-α、IFN-β 均能剂量依赖性地抑制 Namalwa、JeKo-1 淋巴瘤细胞增殖($P<0.05$);而在 Jurkat、THP-1 白血病细胞中,干扰素则无明显的增殖抑制作用($P>0.05$)。

2.2 IFN-α/β 在转录和翻译水平上诱导 SARI 表达

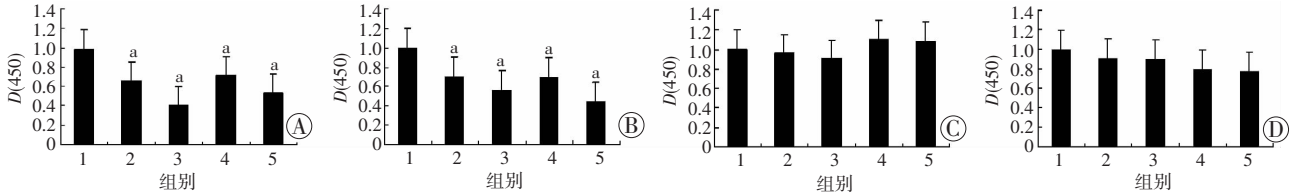
我们用 IFN-α(1 000 U/ml)、IFN-β(20 ng/ml)分别处理 Namalwa、JeKo-1、Jurkat、THP-1 细胞。结果发现,在对干扰素敏感的 Namalwa、JeKo-1 细胞中,SARI mRNA、蛋白表达明显上调($P<0.05$);但在 Jurkat、THP-1 细胞中,SARI mRNA、蛋白表达均未见升高($P>0.05$)。见图 2 ~ 4。

2.3 SARI 基因启动子区有转录因子 STAT 的结合位点

经生物信息学预测发现,SARI 启动子区上游 -3 000 bp 含有转录因子 STAT 的结合位点,相应的 DNA 序列及其评分见表 2。推测 IFN-α/β 上调 SARI 的表达可能是通过转录因子 STAT 介导的。

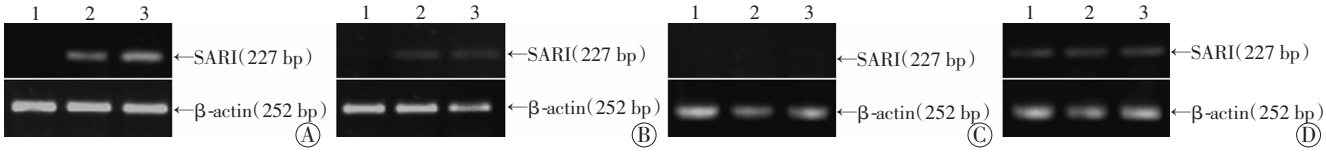
表 2 SARI 基因启动子区的转录因子 STAT 结合位点

结合位点	DNA 链	序列(5′→3′)	评分
-206 9 ~ -206 1	反义链	TTCTGGGAA	96.2
-179 5 ~ -178 7	反义链	TTCCAGGAA	94.2
-179 5 ~ -178 7	正义链	TTCCAGGAA	91.3



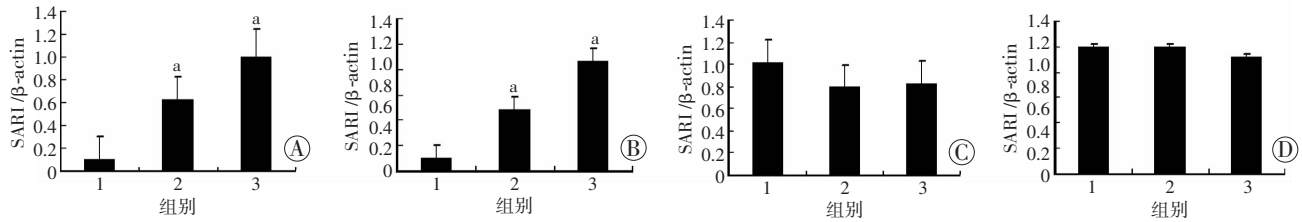
a：$P<0.05$，与对照组比较　A：Namalwa 细胞；B：JeKo-1 细胞；C：Jurkat 细胞；D：THP-1 细胞；1：对照组；2、3：INF-α 1 000、5 000 U/ml 组；4、5：IFN-β 20、200 ng/ml 组

图 1　CCK-8 检测 IFN-α/β 对不同淋巴瘤细胞的增殖抑制效应



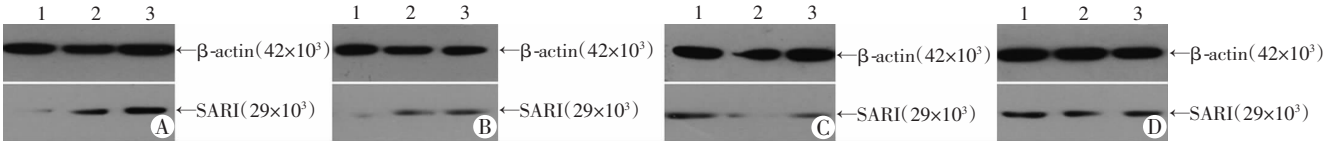
1：对照组；2：IFN-α（1 000 U/ml）；3：IFN-β(20 ng/ml)　A：Namalwa 细胞；B：JeKo-1 细胞；C：Jurkat 细胞；D：THP-1 细胞

图 2　RT-PCR 检测 IFN-α/β 上调 SARI mRNA



a：$P<0.05$，与对照组比较　A：Namalwa 细胞；B：JeKo-1 细胞；C：Jurkat 细胞；D：THP-1 细胞；1：对照组；2：IFN-α（1 000 U/ml）；3：IFN-β(20 ng/ml)

图 3　real-time PCR 检测 IFN-α/β 上调 SARI mRNA



1：对照组；2：IFN-α(1 000 U/ml)；3：IFN-β(20 ng/ml)　A：Namalwa 细胞；B：JeKo-1 细胞；C：Jurkat 细胞；D：THP-1 细胞

图 4　Western blot 检测 IFN-α/β 诱导 SARI 蛋白表达

3　讨论

近年来，SARI 的抗瘤效应日益受到关注，其作用机制主要包括：①通过其亮氨酸拉链（basic region leucine zipper，bZIP）结构域与激活蛋白 1（activator protein 1，AP-1）结合，抑制 AP-1 的转录活性而发挥抗瘤作用。现有研究表明，AP-1 含有 bZIP 结构域和转录激活域（transactivation domain，AD），在超过 90% 的肿瘤中过表达，表现出高度致癌性[9]。②在转录水平抑制富含半胱氨酸蛋白 61（cysteine-rich 61，Cyr61）基因的表达[12]。Cyr61 具有癌基因活性，与肿瘤的发生、发展和转归密切相关[13]。③在 p53 存在的情况下，通过抑制 NF-κB 的转录活性而诱导肿瘤细胞凋亡[14]，其中 NF-κB 亦能促进肿瘤的发生[15]。鉴于 SARI 显著的抗瘤效应，上调其基因表达或功能活性，无疑有助于肿瘤治疗，但是调控 SARI 的上游分子仍然未知，而且 IFN-α/β是否能通过上调 SARI 表达而发挥抗淋巴瘤效应也不清楚。本研究发现，IFN-α/β 能有效地抑制淋巴瘤细胞（Namalwa、JeKo-1）增殖，同时可以在转录水平和翻译水平诱导 SARI 基因表达（$P<0.05$），为淋巴瘤的靶向治疗提供了新思路。

本实验还发现，IFN-α/β 对 Jurkat、THP-1 白血病细胞的存活及 SARI 的表达均无明显影响（$P>0.05$）。分析其原因可能有：①由于干扰素受体内陷或缺失[16]，干扰素的促凋亡和抗肿瘤效应被抑制。②Jurkat 细胞中 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）被激活，拮抗了干扰素的功能[17]。③THP-1 细胞内含有泛素特异蛋白酶（ubiquitin specific protease，UBP43）[18]。UBP43 是一种干扰素刺激基因（IFN stimulated genes，ISG）解聚酶，能直接与 α 干扰素受体（interferon α receptor，IFNAR）的亚基 IFNAR2 结合而抑制 JAK1（janus kinase 1）的激活，进而阻滞 IFN-α/β 下游的 JAK/STAT 信号传导通路，最终导致 THP-1 细胞对干扰素的作用不敏感。因此可选用 Jurkat、THP-1 细胞作为本研究的阴性对照。

IFN-α/β 同属 Ⅰ 型干扰素，二者有相同的受体

IFNAR,有两个亚基分别为IFNAR1、IFNAR2。IFN-α/β均可结合并活化IFNAR,促使其亚基IFNAR1/ IFNAR2形成异源二聚体,激活IFNAR相关的JAK1和酪氨酸蛋白激酶2(tyrosine protein kinase 2,TYK2):①JAK1招募STAT(如STAT1、STAT5等)蛋白并促使其磷酸化,以二聚体形式入核,进而激活上百个ISG而发挥功能[6]。②Tyk2激活接合物蛋白Crk(CT10 regulator of kinase),Crk可催化GTP酶,通过抑制丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,Ras-Raf-MAPK)通路而发挥抗瘤效应;此外Crk也能与磷酸化的STAT结合,进而诱导ISG[6]。③通过胰岛素受体亚基(insulin receptor subunits,IRS)作用于磷脂酰激酶3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)-Akt-mTOR(mammalian target of rapamycin)途径和蛋白激酶Cδ(protein kinase Cδ,PKCδ),最终导致肿瘤死亡[19]。新近研究证实,干扰素主要通过STAT1发挥抗瘤效应[20],STAT1为抑癌基因,它可以通过诱导促凋亡蛋白(Bax[21]、Noxa[21]、caspase[22]等),调节细胞周期(p21、p27、cyclin D1[22]);同时下调癌基因(c-myc[7]、survivin、TGF-β[23]),抑制抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1)等发挥抗肿瘤、促凋亡效应。本实验经过生物信息学分析进一步研究发现:SARI基因的启动子区含有转录因子STAT的结合位点,而JAK/STAT通路正是干扰素经典的信号转导通路。因此笔者推测,在IFN-α/β激活JAK/STAT1后,STAT1可能通过上调SARI基因表达进而发挥抗淋巴瘤效应,但是具体的分子机制有待进一步阐明。

综上所述,IFN-α/β能有效抑制淋巴瘤细胞增殖,上调SARI表达可能是其作用机制之一,而SARI的上调可能是由STAT介导的。本研究为深入探讨干扰素抗淋巴瘤的分子机制奠定了一定基础,同时提示SARI有望成为淋巴瘤生物治疗的新靶点。

参考文献:

[1] Tenoever B R, Ng S L, Chua M A, *et al*. Multiple functions of the IKK-related kinase IKKepsilon in interferon-mediated antiviral immunity[J]. Science, 2007, 315(5816): 1274-1278.

[2] Williams R F, Sims T L, Tracey L, *et al*. Maturation of tumor vasculature by interferon-beta disrupts the vascular niche of glioma stem cells [J]. Anticancer Res, 2010, 30(9): 3301-3308.

[3] Patel J N, Walko C M. Sylatron: a pegylated interferon for use in melanoma[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(6): 830-838.

[4] Blasi M A, Tiberti A C, Valente P, *et al*. Intralesional interferon-alpha for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term results[J]. Ophthalmology, 2012, 119(3): 494-500.

[5] Itonaga H, Tsushima H, Hata T, *et al*. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa[J]. Int J Hematol, 2012, 95(2): 209-213.

[6] Bekisz J, Baron S, Balinsky C, *et al*. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2010, 3(4): 994-1015.

[7] Sarkar D, Park E S, Fisher P B. Defining the mechanism by which IFN-beta dowregulates c-myc expression in human melanoma cells: pivotal role for human polynucleotide phosphorylase (hPNPaseold-35)[J]. Cell Death Differ, 2006, 13(9): 1541-1553.

[8] Takada E, Shimo K, Hata K, *et al*. Interferon-beta-induced activation of c-Jun NH2-terminal kinase mediates apoptosis through up-regulation of CD95 in CH31 B lymphoma cells[J]. Exp Cell Res, 2005, 304(2): 518-530.

[9] Su Z Z, Lee S G, Emdad L, *et al*. Cloning and characterization of SARI (suppressor of AP-1, regulated by IFN)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(52): 20906-20911.

[10] Ma H, Liang X, Chen Y, *et al*. Decreased expression of BATF2 is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 128(4): 771-777.

[11] He F, Li J, Mu Y, *et al*. Downregulation of endothelin-1 by farnesoid X receptor in vascular endothelial cells[J]. Circ Res, 2006, 98(2): 192-199.

[12] Dash R, Su Z Z, Lee S G, *et al*. Inhibition of AP-1 by SARI negatively regulates transformation progression mediated by CCN1[J]. Oncogene, 2010, 29(31): 4412-4423.

[13] Goodwin C R, Lal B, Zhou X, *et al*. Cyr61 mediates hepatocyte growth factor-dependent tumor cell growth, migration, and Akt activation[J]. Cancer Res, 2010, 70(7): 2932-2941.

[14] 路钊, 郑少鹏, 牛静, 等. BATF2/SARI通过抑制p53依赖的NF-κB转录活性诱导肿瘤细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27(6): 524-532.

[15] Karin M, Greten F R. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(10): 749-759.

[16] Boselli D, Ragimbeau J, Orlando L, *et al*. Expression of IFNgammaR2 mutated in a dileucine internalization motif reinstates IFNgamma signaling and apoptosis in human T lymphocytes[J]. Immunol Lett, 2010, 134(1): 17-25.

[17] Stevens C N, Simeone A M, John S, *et al*. T-cell receptor early signalling complex activation in response to interferon-alpha receptor stimulation[J]. Biochem J, 2010, 428(3): 429-437.

[18] Yim H Y, Yang Y, Lim J S, *et al*. The mitochondrial pathway and reactive oxygen species are critical contributors to interferon-alpha/beta-mediated apoptosis in Ubp43-deficient hematopoietic cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(2): 436-440.

[19] DeVries T A, Kalkofen R L, Matassa A A, *et al*. Protein kinase Cdelta regulates apoptosis *via* activation of STAT1[J]. J Biol Chem, 2004, 279(44): 45603-45612.

[20] Zhang F, Shang D, Zhang Y, *et al*. Interleukin-22 suppresses the growth of A498 renal cell carcinoma cells *via* regulation of STAT1 pathway[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e20382.

[21] Reed J C. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects[J]. Blood, 2008, 111(7): 3322-3330.

[22] Dal-Col J, Mastorci K, Fae D A, *et al*. Retinoic acid/alpha-interferon combination inhibits growth and promotes apoptosis in mantle cell lymphoma through Akt-dependent modulation of critical targets[J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1825-1835.

[23] Penafuerte C, Bautista-Lopez N, Bouchentouf M, *et al*. Novel TGF-beta antagonist inhibits tumor growth and angiogenesis by inducing IL-2 receptor-driven STAT1 activation[J]. J Immunol, 2011, 186(12): 6933-6944.

(**收稿**:2012-08-13;**修回**:2012-09-16)

(编辑 汪勤俭)