

石榴皮多酚对食管癌 EC9706 细胞的增殖及凋亡影响

蔡曼妮¹, 韩向阳¹, 黄咏东¹, 邓桃极¹, 王裕宣¹, 丁祥武², 颜悦蓉^{2*}

(1. 海南医学院附属海南医院消化内科, 海南海口 570311; 2. 湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院消化内科, 湖北 襄阳 441021)

摘要:目的 探讨石榴皮多酚对食管癌细胞 EC9706 增殖及凋亡的影响, 并探索其机制是否与调控 96 序列相似家庭成员 B (FAM96B) 表达有关。方法 RT-qPCR 检测 FAM96B 在食管癌组织和癌旁组织中的表达。将食管癌细胞 EC9706 分为对照组, 石榴皮多酚低、中、高剂量组, pcDNA 组, pcDNA-FAM96B 组, 石榴皮多酚+si-NC 组, 石榴皮多酚+si-FAM96B 组。采用 MTT 法、流式细胞术分别检测细胞增殖抑制率和凋亡率, Western blot 检测 CyclinD1、p21、Bcl-2 和 Bax 表达。结果 与对照组比较, 食管癌组织中 FAM96B 的表达升高 ($P<0.05$)。石榴皮多酚干预后 EC9706 细胞增殖抑制率, 凋亡率, FAM96B、p21 和 Bax 蛋白表达均升高 ($P<0.05$), CyclinD1 和 Bcl-2 蛋白表达均降低 ($P<0.05$), 且呈剂量依赖性。过表达 FAM96B 后 EC9706 细胞增殖抑制率, 凋亡率, p21 和 Bax 蛋白表达均升高 ($P<0.05$), CyclinD1 和 Bcl-2 蛋白表达均降低 ($P<0.05$)。干扰 FAM96B 表达可部分逆转石榴皮多酚对 EC9706 细胞增殖、凋亡及其相关蛋白表达的影响 ($P<0.05$)。结论 石榴皮多酚可抑制食管癌细胞 EC9706 增殖, 诱导细胞凋亡, 其机制与调控 FAM96B 表达有关。

关键词: 石榴皮多酚; 食管癌; FAM96B; 细胞增殖; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)03-0932-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.045

近年来, 从植物中寻找具有抗肿瘤作用的天然化合物已成为肿瘤防治的研究热点^[1-2]。石榴作为一种常见的食用、药用植物, 在我国具有悠久的栽培历史。目前, 石榴以果汁、葡萄酒或天然水果的形式被广泛食用。石榴多酚是从石榴皮、果肉、和石榴籽中提取的多酚类化合物, 其含量在石榴皮中尤其丰富。石榴多酚除具有抗菌、抗氧化、调节血脂等保健和药用功能外, 石榴多酚还具有抗肿瘤作用^[3-6]。石榴皮多酚可诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 G2-M 期阻滞, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[7]。此外, 石榴皮多酚对前列腺癌细胞株 PC-3 具有显著的生长抑制和凋亡促进作用^[8]。然而, 石榴皮多酚是否具有抗食管癌作用尚未可知。本研究通过观察石榴皮多酚对体外培养的食管癌细胞 EC9706 增殖和凋亡的影响, 进一步探索其作用机制, 以期石榴皮多酚的后续开发应用提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 细胞 人食管癌细胞 EC9706 购自上海弘顺生物科技有限公司。

1.2 试剂与药物 石榴皮多酚 (纯度 $\geq 80\%$, CAS 号 65995-64-4) 购自西安萃之健生物科技有限公司。RNeasy 试剂盒购自天根生化科技 (北京) 有限公司; 第一链 cDNA 合成试剂盒、SYBRTM Green PCR Master Mix 购自宝生物工程 (大连) 有限公司; DMEM 培养液、胎牛血清、四

甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)、二甲基亚砜购自美国 Sigma 公司; FAM96B 过表达质粒 (pcDNA-FAM96B)、质粒空载体 (pcDNA)、FAM96B 小干扰 RNA (si-FAM96B)、乱序无意义阴性对照 (si-NC) 由上海英杰制模有限公司提供; 膜联蛋白-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶 (Annexin V-FITC/PI) 细胞凋亡检测试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 兔抗人细胞周期素 D1 (CyclinD1)、p21、B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl 相关 X 蛋白 (Bcl associated X protein, Bax)、磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体以及山羊抗兔 IgG 二抗购自艾博抗 (上海) 贸易有限公司。

1.3 细胞培养和实验分组 EC9706 细胞采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液于 37℃、5% CO₂、湿润细胞培养箱中培养。石榴皮多酚采用二甲基亚砜溶解, 配置成 100 mg/mL 的母液, 于 -20℃ 冰箱保存备用, 实验时稀释为所需质量浓度。将对数期 EC9706 细胞分为对照组 (常规培养); 石榴皮多酚低、中、高剂量组 (分别采用石榴皮多酚终质量浓度为 100、200、400 $\mu\text{g/mL}$ 的培养液处理 24 h); pcDNA 组 (转染 pcDNA); pcDNA-FAM96B 组 (转染 pcDNA-FAM96B); 石榴皮多酚+si-NC 组 (转染 si-NC 后采用石榴皮多酚终质量浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 的培养液处理 24 h); 石榴

收稿日期: 2020-04-29

基金项目: 湖北省自然科学基金 (WJ2015MB184)

作者简介: 蔡曼妮 (1987—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病诊疗。Tel: 18608929966, E-mail: nwa355@163.com

*通信作者: 颜悦蓉 (1985—), 女, 硕士。Tel: 17786777720, E-mail: yzt349@163.com

皮多酚+si-FAM96B 组 (转染 si-FAM96B 后采用石榴皮多酚终质量浓度为 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的培养液处理 24 h)。细胞处理后,对各指标进行检测。细胞转染参照 Lipofectamine 3000 说明书进行。

1.4 RT-qPCR 检测食管癌组织中 FAM96B 表达 利用 RNeasy 试剂盒分离总 RNA。利用第一链 cDNA 合成试剂盒进行逆转录反应合成 cDNA。以 cDNA 为模板,利用 SYBRTM Green PCR Master Mix 进行 RT-qPCR 反应。 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法分析 FAM96B mRNA 表达。FAM96B 正向引物 5'-GGAGTTGAACGTAGTAGAGCAGG-3', 反向引物 5'-GACAGACCAATAAGGGTGGC-3'; GAPDH 正向引物 5'-AACGGATTGCTCGTATTGG-3', 反向引物 5'-TTGATTTTGGAGGGATCTCG-3'。

1.5 MTT 法检测 EC9706 细胞活力 每组取 5×10^3 个细胞分别铺到 96 孔板,每孔加入 20 μL MTT 试剂,培养箱孵育 2 h,弃去孔板中液体,每孔加入 150 μL 二甲基亚砜,振荡器轻轻震荡 10 min。空白孔调零,全自动酶标仪检测 490 nm 波长各孔吸光度值 (A),计算细胞增殖抑制率。细胞增殖抑制率 = $[1 - (A_{\text{实验组}}/A_{\text{对照组}})] \times 100\%$

1.6 流式细胞术检测 EC9706 细胞凋亡 收集细胞, PBS 洗涤 2 次,加入适量结合缓冲液悬浮细胞,调整细胞密度为 $5 \times 10^5/\text{mL}$,取 100 μL 细胞悬液,加入 5 μL Annexin V-FITC 混匀后,室温避光孵育 15 min,再加入 5 μL PI 染色,补充结合缓冲液至 500 μL 后上机检测细胞凋亡情况。

1.7 Western blot 检测 FAM96B、CyclinD1、p21、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达 收集各组 EC9706 细胞, PBS 洗涤 2 次,采用 RIPA 裂解液提取细胞蛋白,BCA 法检测蛋白浓度。取 30 μg 变性后的细胞蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,湿法转移至聚偏二氟乙烯膜;加入 3% 脱脂奶粉,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 封闭过夜,洗膜后加入稀释的 FAM96B、CyclinD1、p21、Bcl-2 和 Bax 抗

体室温孵育 2 h;洗膜后加入稀释的二抗室温孵育膜 1 h,电化学发光试剂显色,Quantity One 软件对蛋白条带进行灰度分析,以目的蛋白灰度值/GAPDH 灰度值比值表示目的蛋白的相对表达。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 18.0 软件进行处理,数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 石榴皮多酚对 EC9706 细胞增殖的影响 与对照组比较,石榴皮多酚各剂量组 EC9706 细胞增殖抑制率升高 ($P < 0.05$), CyclinD1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), p21 蛋白表达升高 ($P < 0.05$);与石榴皮多酚低剂量组比较,石榴皮多酚中、高剂量组 EC9706 细胞增殖抑制率升高 ($P < 0.05$), CyclinD1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), p21 蛋白表达升高 ($P < 0.05$);与石榴皮多酚中剂量组比较,石榴皮多酚高剂量组 EC9706 细胞增殖抑制率升高 ($P < 0.05$), CyclinD1 蛋白表达降低 ($P < 0.05$), p21 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 见图 1、表 1。

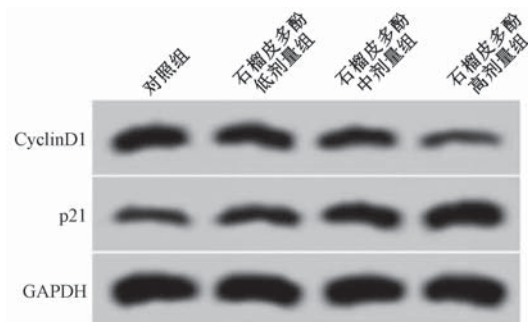


图 1 各组细胞增殖相关蛋白表达

表 1 石榴皮多酚对食管癌 EC9706 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	抑制率/%	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白
对照组	0	0.64 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.03
石榴皮多酚低剂量组	13.65 $\pm$ 1.33 *	0.51 $\pm$ 0.05 *	0.46 $\pm$ 0.04 *
石榴皮多酚中剂量组	41.25 $\pm$ 4.17 * [#]	0.38 $\pm$ 0.03 * [#]	0.59 $\pm$ 0.05 * [#]
石榴皮多酚高剂量组	67.25 $\pm$ 6.54 * ^{#&}	0.25 $\pm$ 0.03 * ^{#&}	0.73 $\pm$ 0.07 * ^{#&}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与石榴皮多酚低剂量组比较,[#] $P < 0.05$;与石榴皮多酚中剂量组比较,[&] $P < 0.05$ 。

2.2 石榴皮多酚对 EC9706 细胞凋亡的影响 与对照组比较,石榴皮多酚各剂量组 EC9706 细胞凋亡率升高, Bcl-2 蛋白表达降低, Bax 蛋白表达升高 ($P < 0.05$);与石榴皮多酚低剂量组比较,石榴皮多酚中、高剂量组 EC9706 细

胞凋亡率升高, Bcl-2 蛋白表达降低, Bax 蛋白表达升高 ($P < 0.05$);与石榴皮多酚中剂量组比较,石榴皮多酚高剂量组 EC9706 细胞凋亡率升高, Bcl-2 蛋白表达降低, Bax 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 见图 2、表 2。

表 2 石榴皮多酚对 EC9706 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	凋亡率/%	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
对照组	6.25 $\pm$ 0.63	0.55 $\pm$ 0.05	0.28 $\pm$ 0.03
石榴皮多酚低剂量组	14.15 $\pm$ 1.18 *	0.42 $\pm$ 0.04 *	0.42 $\pm$ 0.04 *
石榴皮多酚中剂量组	20.36 $\pm$ 2.11 * [#]	0.31 $\pm$ 0.03 * [#]	0.56 $\pm$ 0.05 * [#]
石榴皮多酚高剂量组	27.41 $\pm$ 2.56 * ^{#&}	0.20 $\pm$ 0.02 * ^{#&}	0.69 $\pm$ 0.06 * ^{#&}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与石榴皮多酚低剂量组比较,[#] $P < 0.05$;与石榴皮多酚中剂量组比较,[&] $P < 0.05$ 。

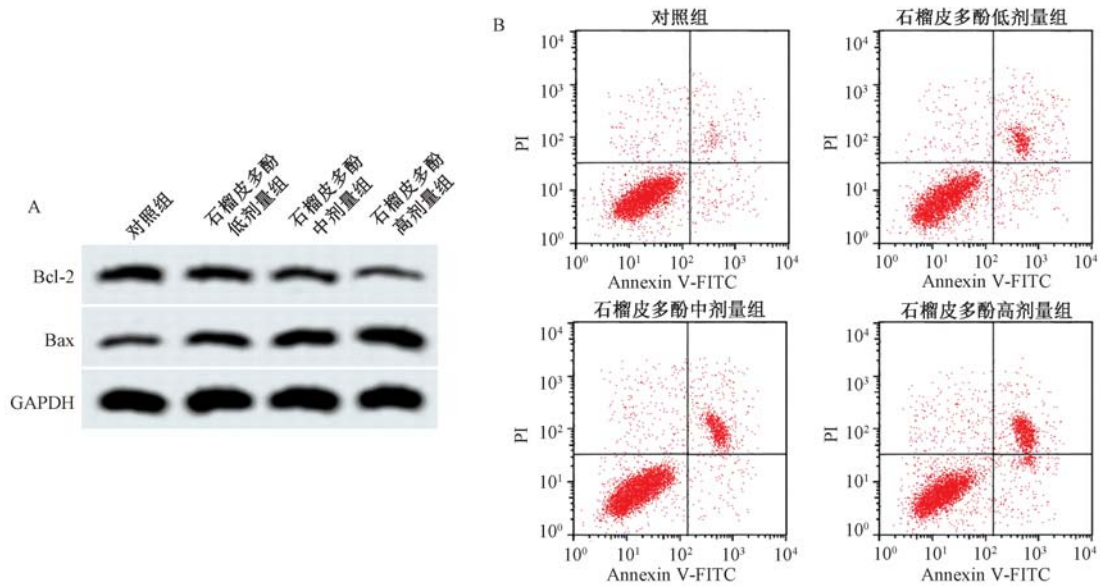


图 2 石榴皮多酚对 EC9706 细胞凋亡蛋白 (A) 及凋亡率 (B) 的影响

2.3 FAM96B 在食管癌组织中的表达 与癌旁组织比较, 食管癌组织中 FAM96B mRNA 和蛋白表达均降低 ($P < 0.05$), 见图 3、表 3。

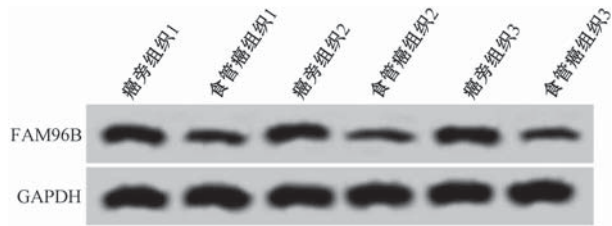


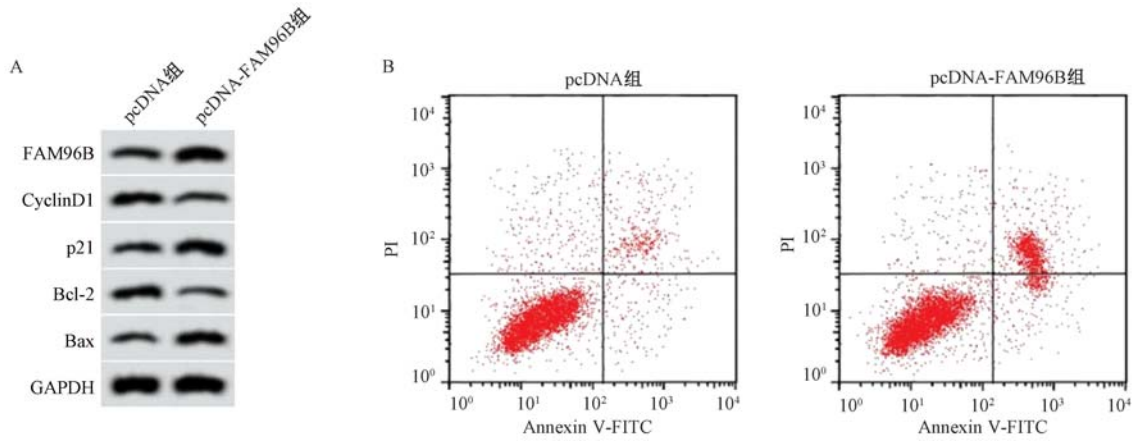
图 3 食管癌组织及癌旁组织中 FAM96B 蛋白表达

表 3 FAM96B 在食管癌组织中的表达 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	FAM96B mRNA	FAM96B 蛋白
癌旁组织	1.00±0.09	0.75±0.07
食管癌组织	0.41±0.04 *	0.33±0.03 *

注: 与癌旁组织比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 FAM96B 过表达对 EC9706 细胞增殖和凋亡的影响 与 pcDNA 组比较, pcDNA-FAM96B 组 EC9706 细胞中 FAM96B 蛋白表达升高 ($P < 0.05$), 说明转染成功。与 pcDNA 组比较, pcDNA-FAM96B 组 EC9706 细胞增殖抑制率、凋亡率、p21 和 Bax 蛋白表达均升高 ($P < 0.05$), p21 和 Bcl-2 蛋白表达均降低 ($P < 0.05$), 见图 4、表 4。



注: A 为 FAM96B 和增殖、凋亡相关蛋白表达, B 为细胞凋亡流式图。

图 4 FAM96B 过表达对 EC9706 细胞增殖和凋亡的影响

表 4 FAM96B 过表达对 EC9706 细胞增殖和凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	FAM96B 蛋白	抑制率/%	凋亡率/%	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
pcDNA 组	0.32±0.03	6.25±0.61	7.45±0.71	0.66±0.06	0.32±0.03	0.57±0.05	0.29±0.03
pcDNA-FAM96B 组	0.79±0.07 *	49.68±4.33 *	21.69±2.13 *	0.29±0.03 *	0.69±0.06 *	0.26±0.03 *	0.61±0.06 *

注: 与 pcDNA 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 石榴皮多酚对 EC9706 细胞中 FAM96B 表达的影响 与对照组比较,石榴皮多酚各剂量组 EC9706 细胞中 FAM96B mRNA 和蛋白表达均升高 ($P<0.05$);与石榴皮多酚低剂量组比较,石榴皮多酚中、高剂量组 EC9706 细胞中 FAM96B mRNA 和蛋白表达均升高 ($P<0.05$);与石榴皮多酚中剂量组比较,石榴皮多酚高剂量组 EC9706 细胞中 FAM96B mRNA 和蛋白表达均升高 ($P<0.05$),见图 5、表 5。

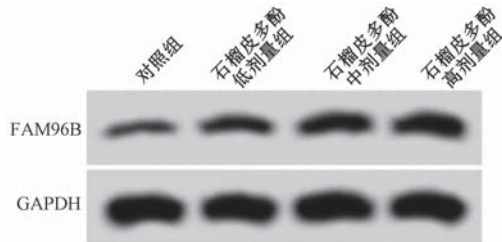


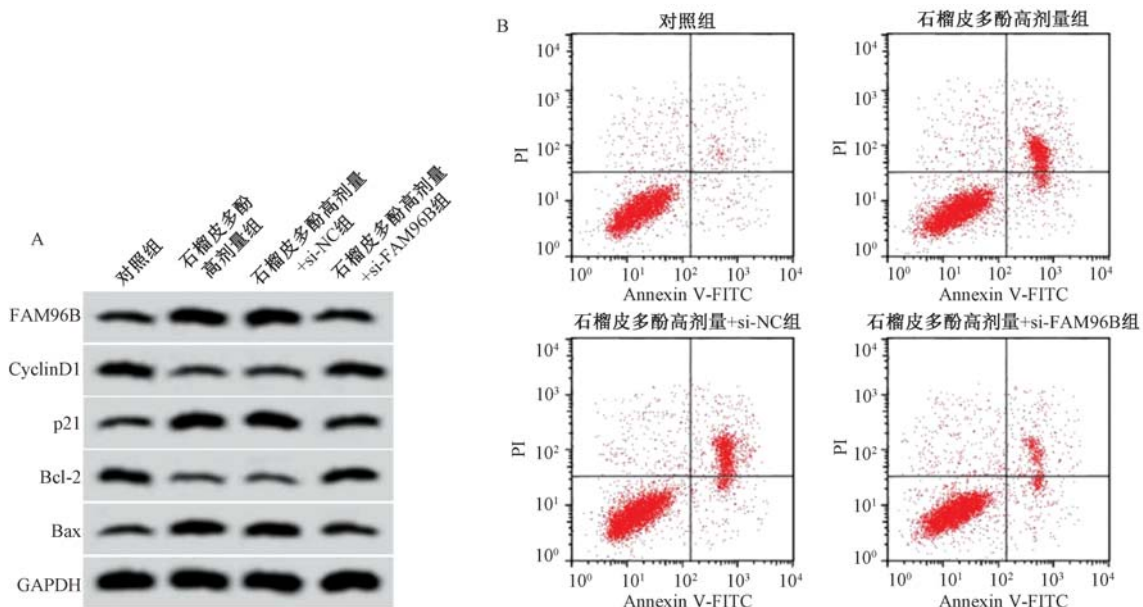
图 5 各组细胞中 FAM96B 蛋白表达

表 5 石榴皮多酚对 EC9706 细胞中 FAM96B 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	FAM96B mRNA	FAM96B 蛋白
对照组	1.01±0.08	0.35±0.03
石榴皮多酚低剂量组	1.56±0.15 *	0.49±0.04 *
石榴皮多酚中剂量组	2.11±0.19 **	0.63±0.05 **
石榴皮多酚高剂量组	2.81±0.27 **&	0.77±0.07 **&

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与石榴皮多酚低剂量组比较,# $P<0.05$;与石榴皮多酚中剂量组比较,* $P<0.05$ 。

2.6 抑制 FAM96B 表达逆转了石榴皮多酚对 EC9706 细胞增殖和凋亡的作用 与对照组比较,石榴皮多酚高剂量组 EC9706 细胞增殖抑制率、凋亡率、FAM96B、p21 和 Bax 蛋白表达均升高, CyclinD1 和 Bcl-2 蛋白表达降低;与石榴皮多酚高剂量+si-NC 组比较,石榴皮多酚高剂量+si-FAM96B 组 EC9706 细胞增殖抑制率、凋亡率、FAM96B、p21 和 Bax 蛋白表达均降低, CyclinD1 和 Bcl-2 蛋白表达升高 ($P<0.05$),见图 6、表 6。



注: A 为 FAM96B 和增殖、凋亡相关蛋白表达, B 为细胞凋亡流式图。

图 6 各组细胞增殖和凋亡水平

表 6 抑制 FAM96B 表达逆转了石榴皮多酚对 EC9706 细胞增殖和凋亡的作用 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	FAM96B 蛋白	抑制率/%	凋亡率/%	CyclinD1 蛋白	p21 蛋白	Bcl-2 蛋白	Bax 蛋白
对照组	0.34±0.03	0.00±0.01	8.25±0.73	0.65±0.06	0.30±0.03	0.56±0.06	0.27±0.03
石榴皮多酚高剂量组	0.76±0.07 *	64.33±6.41 *	26.41±2.36 *	0.26±0.03 *	0.71±0.07 *	0.21±0.02 *	0.68±0.06 *
石榴皮多酚高剂量+si-NC 组	0.78±0.08	66.25±6.52	28.49±2.71	0.24±0.03	0.72±0.06	0.19±0.02	0.69±0.07
石榴皮多酚高剂量+si-FAM96B 组	0.43±0.04 #	20.36±2.33 #	13.44±1.37 #	0.54±0.05 #	0.39±0.03 #	0.47±0.04 #	0.35±0.03 #

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与石榴皮多酚+si-NC 组比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一,是引起肿瘤相关死亡的第六大原因。我国是食管癌高发国家之一,在卫生资源匮乏的西部地区居民的主要疾病负担^[9]。临床手术是本病最常见的治疗方法,但由于食管癌复发率高,食管癌患者预后较差,5 年生存率仍然很低^[10]。因此,研究具有抑

制肿瘤细胞生长、诱导细胞凋亡的药物具有重大意义。本研究检测了不同质量浓度石榴皮多酚对 EC9706 细胞增殖和凋亡的影响。结果显示,石榴皮多酚可抑制 EC9706 细胞增殖,诱导细胞凋亡。随着石榴皮多酚剂量的增加,其对 EC9706 细胞增殖抑制和凋亡促进作用明显增强。CyclinD1 是一种细胞周期调控蛋白,其通过与细胞周期蛋

白激酶结合,促进细胞周期向S期转化发挥促增殖作用,p21通过抑制 CyclinD1/CDKs 的形成发挥抗增殖作用^[11]。Bax 和 Bcl-2 是细胞抗凋亡家族的主要成员,Bax 表达增加、Bcl-2 表达降低可促进线粒体膜转换孔开放,促进细胞色素C 释放,激活 caspase 级联反应,促进细胞凋亡^[12]。本研究发现,石榴皮多酚可抑制 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达,促进 p21 和 Bax 蛋白表达。以上结果表明,石榴皮多酚通过抑制 EC9706 细胞增殖,诱导细胞凋亡在食管癌中具有抗肿瘤作用。

96 序列相似的家庭成员 B (family with sequence similarity 96, member B, FAM96B) 是一种由 193 个氨基酸组成的小分子蛋白。目前研究显示,FAM96B 除在血管内皮细胞增殖、迁移及微管形成中发挥作用外,还可能就抑癌功能^[13]。FAM96B 在胃癌、肝癌、结肠癌中表达下调,其低表达与肿瘤的发生发展、侵袭转移密切相关,上调其表达可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并诱导肿瘤细胞凋亡^[14-17]。本研究发现食管癌组织中 FAM96B 表达降低,石榴皮多酚可增加 EC9706 细胞 FAM96B 的表达,提示石榴皮多酚的抗食管癌作用可能与上调 FAM96B 表达有关。进一步验证显示,过表达 FAM96B 可抑制 EC9706 细胞增殖,抑制 CyclinD1、Bcl-2 蛋白表达,促进细胞凋亡,促进 p21 和 Bax 蛋白表达,与石榴皮多酚的抗肿瘤作用一致,表明 FAM96B 在食管癌中具有抑癌作用。此外,本研究显示,抑制 FAM96B 表达可逆转石榴皮多酚对 EC9706 细胞的增殖抑制和凋亡促进作用,并影响其相关蛋白的表达。以上结果表明,石榴皮多酚在食管癌中的抗肿瘤作用与上调 FAM96B 表达有关。

综上所述,食管癌中 FAM96B 表达降低,石榴皮多酚通过上调 FAM96B 可抑制食管癌细胞 EC9706 增殖,诱导细胞凋亡。因此,石榴皮多酚在食管癌的预防治疗方面具有广阔的前景,本研究为石榴皮多酚的开发利用奠定实验基础。

参考文献:

[1] 王 萍,石海莲,吴晓俊.中药草豆蔻抗肿瘤化学成分和作用机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31(9):880-888.

[2] 陈 阳,陈忠坚,高 赞,等.紫草素及其衍生物抗肿瘤作用研究进展[J].中草药,2019,50(14):3503-3509.

[3] 梁 俊,李建科,赵 伟,等.石榴皮多酚体外抗脂质过氧化作用研究[J].食品与生物技术学报,2012,31(2):159-165.

[4] 王 玲,焦士蓉,雷梦林,等.石榴皮多酚的提取及抑菌作用[J].安徽农业科学,2010,38(17):8995-8997.

[5] Shaban N Z, El-Kersh M A L, El-Rashidy F H, et al. Protective role of *Punica granatum* (pomegranate) peel and seed oil extracts on diethylnitrosamine and phenobarbital-induced hepatic injury in male rats[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3):1587-1596.

[6] 傅 力,徐 佳,包晓玮,等.石榴皮多酚体内抗氧化活性研究(英文)[J].农业科学与技术(英文版),2016,17(1):164-167.

[7] 章 迅,吴艾平,章永红.石榴皮多酚对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖及凋亡的影响[J].天津中医药大学学报,2012,31(4):214-217.

[8] 王春梅,马桂芝,高晓黎,等.石榴皮多酚对人前列腺癌 PC-3 细胞增殖及凋亡的影响[J].西北药学杂志,2013,28(3):271-274.

[9] 乔友林.食管癌流行病学研究的重要里程碑[J].中国肿瘤临床,2016,43(12):500-501.

[10] Li C L, Zhang F L, Wang Y D, et al. Characteristics of recurrence after radical esophagectomy with two-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1):355-359.

[11] Luo J F, Xu J, Zheng J Z. Long non-coding RNA TTN-AS1 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in prostatic cancer by sponging miR-193a-5p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18):7816-7825.

[12] Yang H, Liu B F, Xie F J, et al. Luteolin induces mitochondrial apoptosis in HT29 cells by inhibiting the Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):2179-2187.

[13] 马丹丹,张智勇,蔡 逊.96 序列相似的家庭成员 B 功能的研究进展[J].医学综述,2015,21(5):791-793.

[14] 叶家欣,王世杰,马丹丹,等.FAM96B 在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞增殖凋亡和侵袭转移的影响[J].安徽医科大学学报,2018,53(3):364-367.

[15] 叶家欣,马丹丹,王世杰,等.FAM96B 在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(2):136-139.

[16] 张建新,刘志苏,张智勇,等.FAM96B 对肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡及侵袭转移的影响[J].中华实验外科杂志,2019,36(10):1744-1747.

[17] 蔡 逊,马丹丹,田 俊,等.FAM96B 基因在结肠癌组织中低表达且抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(2):132-135.