

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.004

## SRSF7对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其可能机制

石炜业, 姚旭, 付育, 曹依娆, 王英泽(河北科技大学 食品与生物学院, 河北 石家庄 050018)

**[摘要]** **目的:** 探讨富含丝氨酸/精氨酸剪接因子7(SRSF7)对肝细胞癌(HCC)细胞HepG2增殖、迁移和侵袭的影响及其可能机制。**方法:** 通过癌症基因组图谱(TCGA)和Kaplan-Meier Plotter在线分析SRSF7在HCC和癌旁组织中的差异表达及其与患者预后的关系。常规培养HepG2细胞,用转染试剂将SRSF7 RNA敲减序列(siSRSF7#1和siSRSF7#2)、对照序列(NC)、SRSF7过表达载体(hSRSF7-oe)和对照载体(hSRSF7-nc)转染至HepG2细胞中,实验分为NC组、siSRSF7#1组、siSRSF7#2组、NC+hSRSF7-nc组、siSRSF7+hSRSF7-nc组和siSRSF7+hSRSF7-oe组。通过qPCR和WB法检测各组HepG2细胞中SRSF7 mRNA和蛋白的表达,MTS实验、平板克隆形成实验、划痕愈合实验、Transwell小室实验分别检测各组HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭的能力。WB法检测各组HepG2细胞中JAK1/STAT3信号通路的相关蛋白的表达。**结果:** 数据库数据分析显示SRSF7 mRNA在HCC组织中呈高表达( $P < 0.001$ ),SRSF7 mRNA高表达与HCC患者不良预后有关联( $P < 0.05$ )。敲减SRSF7后,HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著下降(均 $P < 0.01$ )。敲减SRSF7组细胞中JAK1和STAT3磷酸化水平显著降低(均 $P < 0.05$ ),同时过表达SRSF7后,JAK1和STAT3磷酸化水平又明显升高(均 $P < 0.05$ )。**结论:** SRSF7在HCC组织中呈高表达,其可能通过调控JAK1/STAT3信号通路促进HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭。

**[关键词]** 富含丝氨酸/精氨酸剪接因子7;肝细胞癌;HepG2细胞;增殖;迁移;侵袭;JAK1/STAT3信号通路

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)09-0864-07

## The effects and possible mechanisms of SRSF7 on the proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells

SHI Weiye, YAO Xu, FU Yu, CAO Yirao, WANG Yingze (College of Food Science and Biology, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of serine/arginine-rich splicing factor 7 (SRSF7) on proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma (HCC) HepG2 cells and the possible mechanisms. **Methods:** Differential expression of SRSF7 between HCC and adjacent non-tumor tissues and its relationship with patient prognosis were analyzed online using The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Kaplan Meier Plotter. HepG2 cells were cultured routinely and transfected with SRSF7 RNA knockdown sequences (siSRSF7#1 and siSRSF7#2), control sequences (NC), SRSF7 overexpression vector (hSRSF7-oe), and control vector (hSRSF7-nc) using transfection reagents. Accordingly, the cells were divided into NC group, siSRSF7#1 group, siSRSF7#2 group, NC + hSRSF7-nc group, siSRSF7 + hSRSF7-nc group, and siSRSF7 + hSRSF7-oe group. The mRNA and protein expression levels of SRSF7 in each group of cells were detected by qPCR and WB assay. The proliferation, migration, and invasion abilities of each group of cells were assessed by MTS assay, plate clone formation assay, scratch assay, and Transwell invasion assay. WB assay was used to detect the expression of JAK1/STAT3 signaling pathway related proteins in HepG2 cells of each group. **Results:** Database analysis showed that SRSF7 mRNA is highly expressed in HCC tissues ( $P < 0.001$ ), and its high expression is associated with poor prognosis in HCC patients ( $P < 0.05$ ). Knockdown of SRSF7 significantly reduced the proliferation, migration, and invasion abilities of HepG2 cells (all  $P < 0.01$ ). The phosphorylation levels of JAK1 and STAT3 in the SRSF7 knockdown cells were significantly reduced (both  $P < 0.05$ ), while overexpression of SRSF7 resulted in a significant increase in JAK1 and STAT3 phosphorylation levels (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** SRSF7 is highly expressed in HCC tissues and may promote the proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells by regulating the JAK1/STAT3 signaling pathway.

**[Key words]** serine/arginine-rich splicing factor 7; hepatocellular carcinoma (HCC); HepG2 cell; proliferation; migration; invasion; JAK1/STAT3 signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(9): 864-870. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.004]

**[基金项目]** 河北省高等学校科学研究计划(No. ZD2022011);河北省自然科学基金(No. H2020208002, No. H2019208216)

**[作者简介]** 石炜业(1988—),女,博士,讲师,主要从事肿瘤发生机制与肿瘤免疫的研究。E-mail: feiwudeyezi@126.com

**[通信作者]** 王英泽, E-mail: yingzewang@126.com

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要类型,占肝癌病例的75%以上<sup>[1-3]</sup>。大部分HCC患者在出现症状就诊时已是晚期,肿瘤发生转移,最终导致失去根治性手术治疗的机会<sup>[4-6]</sup>。造成HCC患者生存率低的主要原因是肝癌早期诊断困难和诊断率低,中晚期易发生侵袭和转移,以及切除术后易复发<sup>[7]</sup>。因此,研究HCC发病的具体分子机制并从中寻找出高特异性的标志物和治疗靶点,对预防肿瘤的发生发展、延长患者生存期具有十分重要的意义。富含丝氨酸/精氨酸剪接因子7(serine/arginine-rich splicing factor 7, SRSF7),又称9G8,于1994年被鉴定为丝氨酸/精氨酸蛋白(serine/arginine-rich protein, SR protein)家族中的一员<sup>[8]</sup>。SRSF7在非小细胞肺癌、结肠癌等多种肿瘤组织中高表达<sup>[9-11]</sup>,且其高表达促进多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,但SRSF7在HCC发生发展中发挥的作用少有报道。本研究基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和Kaplan-Meier Plotter在线网站分析SRSF7在HCC中的表达,通过体外细胞实验进一步探究SRSF7对肝癌细胞HepG2恶性生物学行为的影响及其可能机制,为寻找HCC治疗的潜在靶点提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

人肝癌细胞HepG2由本实验室冻存复苏。DMEM培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购于Gibco公司, Lipofectamine RNAi MAX购于Thermo Fisher Scientific公司, MTS试剂、超敏ECL化学发光试剂盒均购于碧云天公司, Transwell小室购于Corning公司, 基质胶购于B&D公司, 兔抗SRSF7、STAT3、p-STAT3和鼠抗 $\beta$ -actin均购自Proteintech公司, 兔抗JAK1和p-JAK1均购自Biorworld公司, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔或抗鼠二抗均购自中杉金桥公司。SRSF7 siRNA及对照siRNA由上海吉玛生物有限公司合成, SRSF7的上、下游引物由北京擎科生物有限公司合成。

### 1.2 用TCGA数据库数据在线分析SRSF7表达与患者预后的关系

通过TCGA数据库(<https://portal.gdc.com>)获取不同类型肿瘤的RNAseq数据和相应的临床信息,使用R软件v4.0.3进行统计分析。利用Kaplan-Meier Plotter在线网站(<https://kmplot.com/analysis>)分析SRSF7 mRNA表达水平与患者预后总生存时间(overall survival, OS)之间的关系。

### 1.3 细胞培养、转染及分组

用含10% FBS和1%青霉素-链霉素的DMEM培养基,在37 °C、5% CO<sub>2</sub>及饱和湿度环境的培养箱中培养细胞。SRSF7 siRNA和对照siRNA的序列:5'-AGGAGAGUUAGAAGGCUTT-3'(siSRSF7#1), 5'-GCAUUCUCGACGAUCAATT-3'(siSRSF7#2), 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'(对照siRNA, NC)。过表达质粒pEF6-Myc-hSRSF7(hSRSF7-oe)和对照质粒(hSRSF7-nc)源自本实验室质粒库。

取对数生长期的HepG2细胞,按照转染试剂说明书进行转染。用Lipofectamine RNAi MAX转染试剂将siSRSF7#1、siSRSF7#2、NC转染至HepG2细胞中,实验分为NC组、siSRSF7#1组、siSRSF7#2组;用Lipofectamine 2000转染试剂将siSRSF7#2、hSRSF7-oe和hSRSF7-nc质粒转染至HepG2细胞,实验分为NC + hSRSF7-nc组、siSRSF7 + hSRSF7-nc组、siSRSF7 + hSRSF7-oe组;转染后继续培养细胞48 h,然后进行后续实验。

### 1.4 qPCR法检测各组HepG2细胞中SRSF7 mRNA的表达

用TRIzol试剂提取各组细胞中的总提取RNA,用逆转录试剂盒将其逆转录为cDNA。使用SYBR荧光染料进行qPCR检测。PCR反应条件:95 °C 10 min; 95 °C 30 s, 57 °C 30 s, 72 °C 15 s,共38个循环。引物序列:SRSF7上游引物为5'-GCGGTACGGAGGAGAAAC-3', 下游引物为5'-TCGGGAGCCACAAATCAC-3'; $\beta$ -actin上游引物为5'-GAAATCGTGCGTGACATTAA-3', 下游引物为5'-AAGGAAGGCTGGAAGAGTG-3'。以 $\beta$ -actin为内参基因,用2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>法计算SRSF7 mRNA的相对表达量。

### 1.5 WB法检测各组HepG2细胞中SRSF7及JAK1/STAT3通路相关蛋白的表达

收集各组细胞,用含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液裂解细胞后提取其总蛋白,BCA法测定蛋白质浓度。取20  $\mu$ g蛋白样品加上样缓冲液进行SDS-PAGE,转膜、5%脱脂奶粉室温封闭1 h,加入抗SRSF7(稀释比例为1:1 000)、抗STAT3(稀释比例为1:1 000)、抗P-STAT3(稀释比例为1:1 000)、抗JAK1(稀释比例为1:1 000)、抗P-JAK1(稀释比例为1:500)和抗 $\beta$ -actin(稀释比例为1:2 000)一抗,4 °C下处理过夜。加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔或抗鼠二抗(稀释比例均为1:5 000)室温下处理1 h。用ECL化学发光液显色及成像系统进行成像。

### 1.6 MTS实验检测各组HepG2细胞的增殖能力

将各组HepG2细胞( $7.5 \times 10^3$ 个/孔)接种于96孔板中,每组3个复孔。培养24、48、和72 h时,向每孔中加入10  $\mu$ L MTS试剂,置于培养箱中继续培养2 h,利用酶标仪检测各孔在490 nm处的光密度(D)值,

以 $D$ 值代表细胞活力。

### 1.7 平板克隆形成实验检测HepG2细胞的克隆形成能力

将各组HepG2细胞( $2 \times 10^5$ 个/孔)接种于6孔板中,每组3个复孔。转染48 h后将每孔的培养液吸出,PBS漂洗2次,在每个孔中加入1 mL 4%多聚甲醛室温下固定20 min,用1 mL 0.1%结晶紫水溶液进行染色30 min,用PBS清洗残余染料后进行观察、拍照、计数细胞克隆形成的数量。

### 1.8 划痕愈合实验检测HepG2细胞的迁移能力

将各组HepG2细胞( $6 \times 10^4$ 个/孔)接种于24孔板中,每组3个复孔。培养细胞24 h后,去除培养基,PBS冲洗1次,利用枪头进行划痕,并于划痕后0、12、24 h进行拍照。使用Image J软件分析划痕间距,计算迁移率。细胞迁移率=(0 h划痕宽度 - 12 h或24 h划痕宽度)/0 h划痕宽度 $\times 100\%$ 。

### 1.9 Transwell小室实验检测各组HepG2细胞的侵袭能力

将各组HepG2细胞( $5 \times 10^4$ 个/孔)接种于基质胶包被的Transwell小室上层内,小室上层为无血清培养基,小室下层为含10% FBS的完全培养基,每组设3个复孔。培养48 h后取出小室,用PBS漂洗2次,在每个孔中加入500  $\mu$ L 4%多聚甲醛室温下固定20 min,用

500  $\mu$ L的0.1%结晶紫水溶液染色30 min,用棉签小心擦去小室上层细胞,用PBS清洗残余染料后进行拍照,用Image J软件分析细胞侵袭到小室下层的细胞数量。

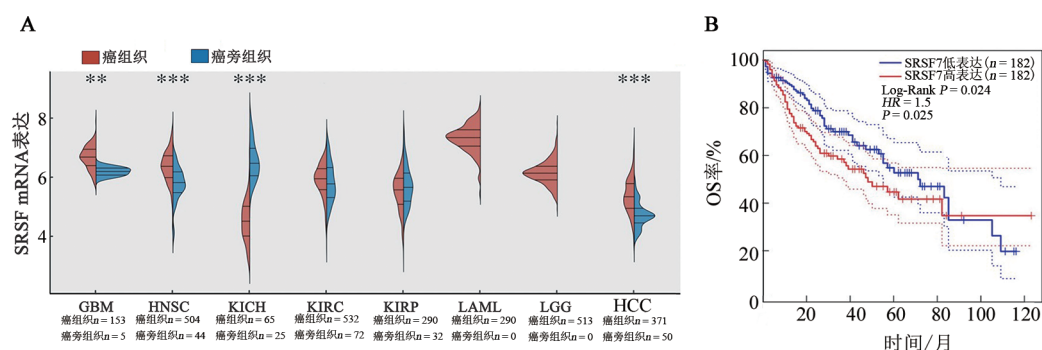
### 1.10 统计学处理

用Graphpad prism 8.0统计软件进行统计学处理并作图。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立两组间均值差异比值采用 $t$ 检验,多组间均值差异比较采用方差分析(one way ANOVA)。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 数据库数据显示SRSF7 mRNA在HCC组织中呈高表达且与患者不良预后相关

TCGA数据库泛癌数据分析结果(图1A)显示,SRSF7 mRNA在HCC组织中的表达显著高于癌旁组织( $P < 0.001$ ),提示SRSF7可能参与HCC发生发展。通过TCGA数据库筛选HCC患者364例,分为SRSF7 mRNA低表达( $n = 182$ )和高表达( $n = 182$ )两组。Kaplan-Meier生存分析结果(图1B)显示,高表达患者的10年生存率显著低于低表达组( $P < 0.05$ ),说明SRSF7 mRNA高表达预示着HCC患者的不良预后。



A:通过TCGA数据集分析SRSF7在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GMB)、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)、急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia, LAML)、脑低级别胶质瘤(brain lower grade glioma, LGG)、HCC及癌旁组织中的表达;B:基于TCGA数据库的Kapla-Mayer生存分析,预测SRSF7表达对HCC患者预后的影响。

与癌旁组织比较,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

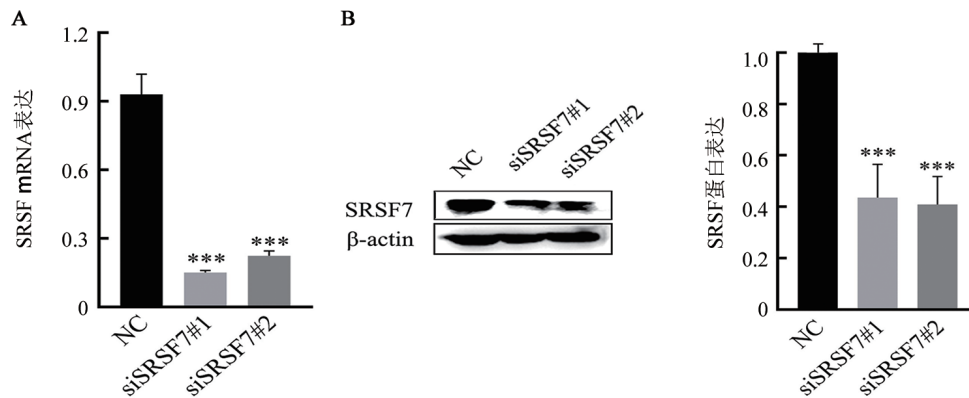
图1 SRSF7 mRNA在泛癌组织与癌旁组织中的表达和HCC组织中的表达与HCC患者预后的关系

### 2.2 敲减SRSF7的表达可抑制HepG2细胞的增殖能力

qPCR和WB法检测结果(图2A和2B)显示,与NC组比较,siSRSF7#1组和siSRSF7#2组HepG2细胞中SRSF7 mRNA和蛋白的表达水平均显著降低( $P < 0.001$ ),表明在HepG2细胞中成功地敲减了

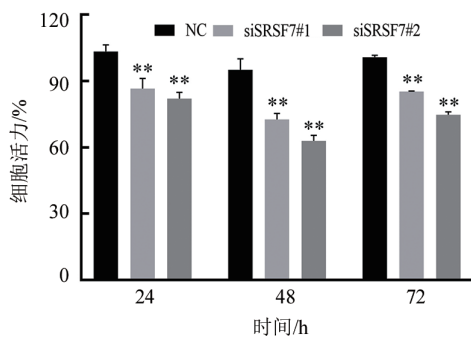
SRSF7的表达。

MTS法检测结果(图3)显示,与NC组比较,siSRSF7#1组和siSRSF7#2组HepG2细胞在24、48、72 h的增殖活力均显著降低(均 $P < 0.01$ ),表明敲减SRSF7可以抑制HepG2细胞的增殖能力。



与NC组比较, \*\*\* $P < 0.001$ 。

图2 qPCR(A)和WB法(B)检测各组HepG2细胞中SRSF7 mRNA(A)和蛋白(B)的表达



与NC组比较, \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图3 敲减SRSF7对HepG2细胞增殖能力的影响

### 2.3 敲减SRSF7的表达可明显抑制HepG2细胞的克隆形成能力

平板克隆实验检测结果(图4)显示,与NC组比

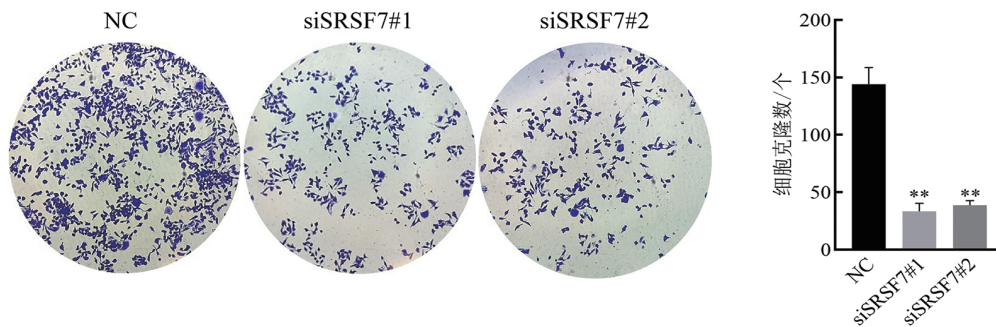
较, siSRSF7#1组和siSRSF7#2组HepG2细胞的克隆数量均显著减少(均 $P < 0.01$ ),表明敲低SRSF7可明显抑制HepG2细胞的克隆形成能力。

### 2.4 敲减SRSF7的表达可明显抑制HepG2细胞的迁移能力

划痕愈合实验检测结果(图5)显示, siSRSF7#1组和siSRSF7#2组HepG2细胞在12和24 h的迁移率均显著低于NC组(均 $P < 0.01$ ),表明敲减SRSF7的表达可以抑制HepG2细胞的迁移能力。

### 2.5 敲减SRSF7的表达可抑制HepG2细胞的侵袭能力

Transwell小室实验检测结果(图6)显示,与NC组比较, siSRSF7#1组和siSRSF7#2组侵袭的HepG2细胞数量均明显减少(均 $P < 0.01$ ),表明敲减SRSF7的表达可以明显抑制HepG2细胞的侵袭能力。



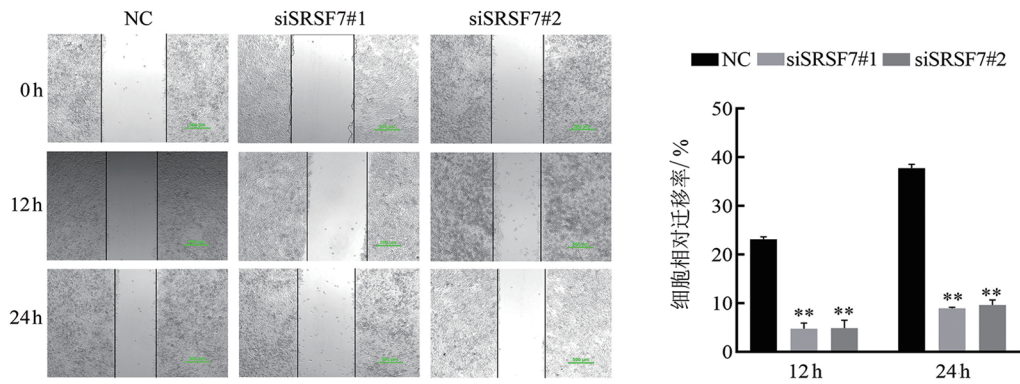
与NC组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

图4 敲减SRSF7可明显抑制HepG2细胞克隆的形成能力( $\times 200$ )

### 2.6 敲减SRSF7表达可抑制HepG2细胞中JAK1/STAT3通路相关蛋白的磷酸化而过表达SRSF7则可逆转此作用

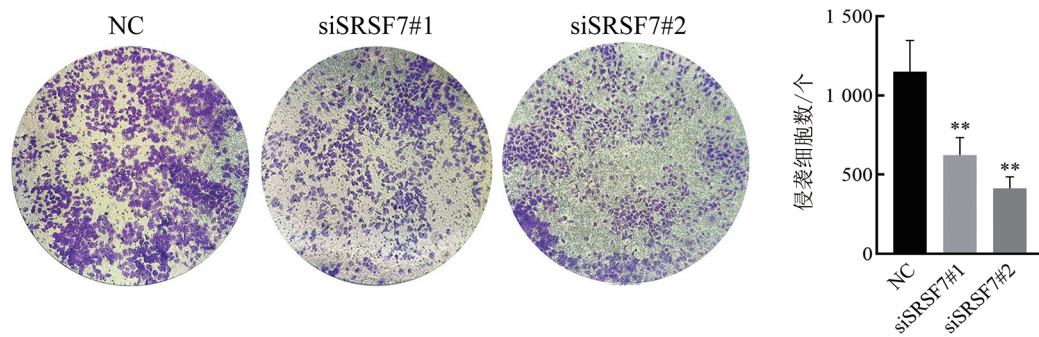
JAK1/STAT3信号通路是参与细胞生长、分化和凋亡以及肿瘤发生和转移的重要通路之一。WB法实验结果(图7A)显示,与NC组比较, siSRSF7#1组和siSRSF7#2组中p-JAK1、p-STAT3蛋白的表达显著下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ )。在敲减

SRSF7的基础上过表达SRSF7,结果(图7B)显示, p-JAK1和p-STAT3均在一定程度上获得恢复( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ )。实验结果表明,敲减SRSF7表达可抑制HepG2细胞中JAK1/STAT3通路相关蛋白的磷酸化而过表达SRSF7则可逆转此作用, SRSF7可能通过调控JAK1/STAT3通路促进HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭。



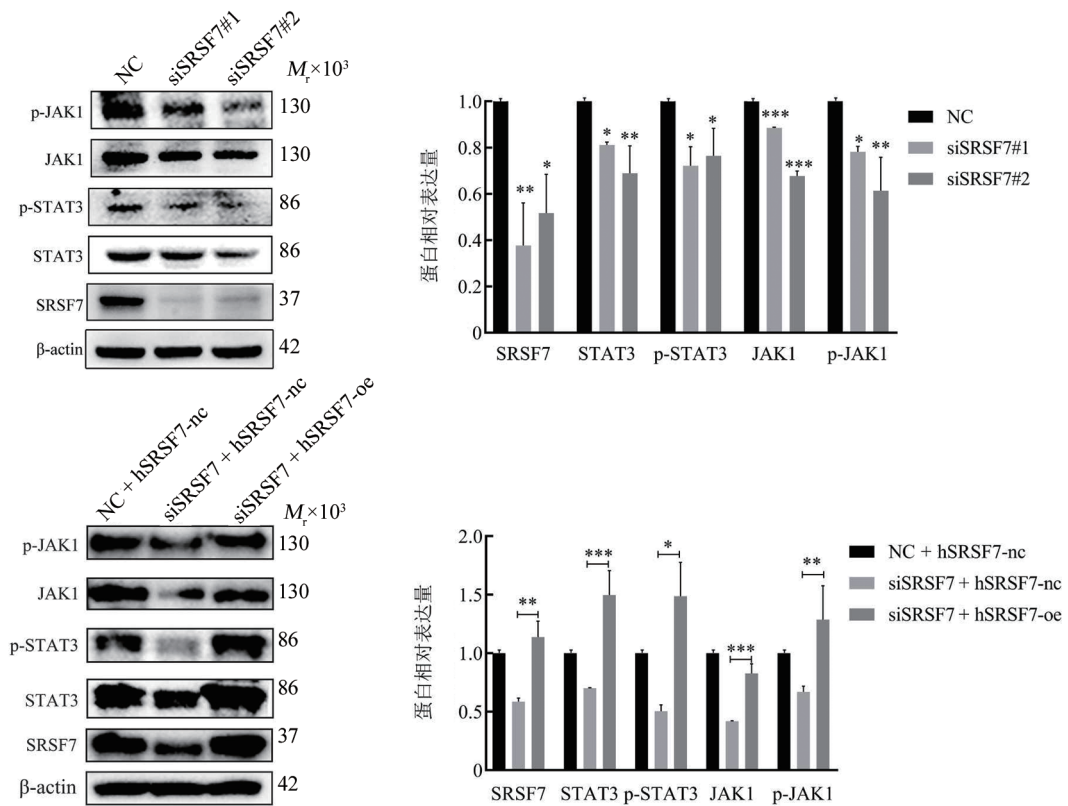
与NC组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

图5 敲减SRSF7表达对HepG2细胞迁移能力的影响( $\times 80$ )



与NC组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

图6 敲减SRSF7表达对HepG2细胞侵袭能力的影响( $\times 200$ )



A、B: WB法检测敲减(A)和过表达(B)SRSF7对HepG2细胞中JAK1和STAT3磷酸化水平的影响。

与NC组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图7 SRSF7对HepG2细胞中JAK1/STAT3信号通路的影响

### 3 讨论

HCC发病隐匿,恶性程度极高,进展迅速,是导致全球癌症死亡的主要原因之一<sup>[12-13]</sup>。现有的分子靶向药物(索拉非尼、仑伐替尼等)虽然可以在一定程度上延长晚期HCC患者的生命,但仍不能有效预防复发和转移,且存在一定的不良反应,因此探索新的潜在治疗靶点是十分必要的<sup>[14]</sup>。SR蛋白作为重要的RNA结合蛋白(RNA binding protein, RBP),在RNA代谢等生物学过程中起多重调控作用<sup>[15]</sup>。近年研究<sup>[9, 11]</sup>发现,大多SR蛋白成员在不同肿瘤类型中表达异常,在肿瘤发生发展中也发挥重要功能。本研究通过生物信息学发现SRSF7在HCC组织与癌旁组织中表达存在差异,且SRSF7表达量的高低与HCC患者的生存和预后密切相关。进而,通过MTS实验、划痕实验、Transwell小室实验证实,敲减SRSF7后可以显著抑制HepG2细胞的增殖、迁移与侵袭,提示SRSF7可能在HCC发生发展中发挥着积极作用。但是,有关SRSF7对HCC发生发展影响的探究还需通过体外过表达实验和体内动物实验进一步验证和完善。值得一提的是,SR蛋白成员在肝癌中上调表达具有一定普遍性,除SRSF7外,在肝癌组织中SRSF2、SRSF3、SRSF12等均呈现高表达<sup>[16-17]</sup>,提示SR蛋白可能是HCC治疗的潜在靶点,深入探索SR蛋白在HCC中的功能和机制具有重要研究意义。

JAK/STAT信号通路由接收信号的酪氨酸激酶相关受体、传递信号的酪氨酸激酶JAK和产生效应的转录因子STAT三部分构成。当多种细胞因子与受体结合后可以激活JAK,磷酸化下游靶蛋白的酪氨酸残基,招募并磷酸化转录因子STAT,使其以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控转录输出信号,进而调节细胞增殖、分化、凋亡等过程<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19-20]</sup>表明,激活JAK/STAT通路可促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。本研究WB法检测实验结果显示,敲减SRSF7表达后可以明显降低JAK和STAT3磷酸化水平,初步证明SRSF7对JAK1/STAT3信号通路的激活作用。为更加深入地揭示SRSF7调控HCC细胞生长的分子机制,后续工作中还需利用相应的抑制剂阻断上述信号通路的活性,进而分析SRSF7对HepG2细胞生物学行为的影响。同时,SRSF7是否对其他生长相关信号通路有类似的调控作用也是值得探讨的一个研究方向。

此外,SR蛋白家族具有十分相似的结构域,N端含有1或2个RNA识别结构域(RNA recognition motif, RRM),决定SR蛋白与RNA的结合活性;C端为高度磷酸化的精氨酸/丝氨酸富含结构域,介导蛋

白质间的相互作用<sup>[17]</sup>。SR蛋白通常借助其RRM与靶RNA特异性结合来调节靶RNA的稳定性、转录、剪接、翻译和运输等过程,从而影响基因表达和细胞功能<sup>[21]</sup>。因此,SRSF7是否通过结合某一关键信号分子而诱发了相关信号通路的活化,这将是本课题下一步研究的重点。

综上所述,本文首次探讨了SR蛋白家族成员SRSF7对HCC细胞增殖、迁移和侵袭的影响,并初步阐明SRSF7对JAK1/STAT3通路的调控功能,但其具体机制有待进一步研究。本研究结果为探索SRSF7在HCC进展方面的作用提供了实验依据,也为靶向SR蛋白的HCC相关药物研发提供了理论参考。

### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] GANESAN P, KULIK L M. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.
- [3] TOH M R, WONG E Y T, WONG S H, *et al.* Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 766-782. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033.
- [4] 樊嘉, 杨欣荣, 王鹏翔. 肝癌精准诊疗新进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(3): 248-252. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.02.
- [5] WANG Y, DENG B C. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 629-652. DOI: 10.1007/s10555-023-10084-4.
- [6] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, *et al.* Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(4): 410-420. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.7989.
- [7] YANG C, ZHANG H L, ZHANG L M, *et al.* Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4): 203-222[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5824275/>. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.
- [8] BAR A, MARCHAND V, KHOURY G, *et al.* Structural and functional analysis of the Rous Sarcoma virus negative regulator of splicing and demonstration of its activation by the 9G8 SR protein [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(8): 3388-3403. DOI: 10.1093/nar/gkq1114.
- [9] LIU J, HUANG B, XIAO Y, *et al.* Aberrant expression of splicing factors in newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Onkologie*, 2012, 35(6): 335-340. DOI: 10.1159/000338941.
- [10] 张春语, 张志强, 吴瑞锋, 等. 富含丝氨酸-精氨酸剪接因子7在非小细胞肺癌术后的表达及意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(12): 1461-1464. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.021.
- [11] SAIJO S, KUWANO Y, MASUDA K, *et al.* Serine/arginine-rich splicing factor 7 regulates p21-dependent growth arrest in colon cancer cells[J]. *J Med Invest*, 2016, 63(3/4): 219-226. DOI: 10.2152/jmi.63.219.

- [12] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, *et al.* Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [13] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01200-4.
- [14] SIDALI S, TR&#XE;PO E, SUTTER O, *et al.* New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(7): 765-774[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9486494/>. DOI: 10.1002/ueg2.12286.
- [15] KUMAR K, SINHA S K, MAITY U, *et al.* Insights into established and emerging roles of SR protein family in plants and animals [J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2023, 14(3): e1763[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36131558/>. DOI: 10.1002/wrna.1763.
- [16] SHENG M, ZHANG Y, WANG Y, *et al.* Decoding the role of aberrant RNA alternative splicing in hepatocellular carcinoma: a comprehensive review[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(19): 17691-17708. DOI: 10.1007/s00432-023-05474-8.
- [17] 付育, 王英泽. 丝氨酸/精氨酸富集蛋白与肿瘤发生[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(6): 527-532. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.06.01.
- [18] HU X, LI J, FU M, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 402 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824210/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1.
- [19] 牟珍妮, 申思楠, 唐丽, 等. 基于 JAK1/STAT3 信号通路探讨寿胎丸含药血清对人绒毛膜滋养层细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(1): 84-90. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202204037.
- [20] WANG P Z, WEI W Y. Special issue: targeting cellular signaling pathways for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 1-3. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.09.001.
- [21] LI D Y, YU W Y, LAI M D. Towards understandings of serine/arginine-rich splicing factors[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(8): 3181-3207. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.05.022.

[收稿日期] 2024-05-11

[修回日期] 2024-07-26

[本文编辑] 向正华