

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.014

康莱特联合顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞增殖和凋亡的影响 *

胡 静¹ 马力天^{2,5} 闫 平⁴ 魏忠海⁴ 张 莹¹ 张 平⁵ 田兆林⁵郑 瑾^{2,3,Δ} 石 梅^{1,Δ} 魏丽春^{1,Δ}

(1 第四军医大学西京医院肿瘤放射治疗科 陕西 西安 710032;

2 第四军医大学唐都医院中医科暨中西医结合肿瘤科 陕西 西安 710032;3 解放军总医院中医科 北京 100853;

4 65547 部队医院 辽宁 114200;5 第四军医大学学员旅 陕西 西安 710032)

摘要 目的:通过康莱特联合顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞增殖和凋亡的影响,探讨其作用机制。**方法:**体外培养宫颈癌 SiHa 细胞,分别将康莱特(浓度为 1,2,4,6,8 mg/mL),顺铂(浓度梯度为 1.5,3,6,9,12 μg/mL),单独作用于宫颈癌 SiHa 细胞,加药 24h、48h 用噻唑蓝(MTT 法)检测细胞增殖情况。用流式细胞术检测康莱特组和顺铂组细胞 24h 凋亡率,选取合适的药物浓度(康莱特 6 mg/mL,顺铂 3 μg/mL),进行联合用药,加药 24h、48h 用 MTT 法检测细胞增殖情况,用流式细胞术检测 24h 细胞凋亡率。**结果:**① MTT 法显示加药后两组的 24h、48h,宫颈癌 SiHa 细胞的抑制率均高于对照组($P<0.05$),并且在一定程度上呈浓度和时间依赖性。② 联合用药时,细胞的抑制率和凋亡率要显著高于单独用药($P<0.01$)。**结论:**康莱特、顺铂单独或联合作用均能抑制 SiHa 细胞的增殖,促进其凋亡,且康莱特联合顺铂的作用要显著高于单独用药,康莱特与化疗药物联合使用可提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

关键词:康莱特;顺铂;SiHa 细胞;增殖;凋亡**中图分类号:**R34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1865-06

Effect of KLT combined with DDP on the Proliferation and Apoptosis of SiHa cell*

HU Jing¹, MA Li-tian^{2,5}, YAN Ping⁴, WEI Zhong-hai⁴, ZHANG Ying¹, ZHANG Ping⁵, TIAN Zhao-lin⁵,ZHENG Jin^{2,3,Δ}, SHI Mei^{1,Δ}, WEI Li-chun^{1,Δ}

(1 Xi jing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department integrated traditional and western medicine of oncology, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

4 65547 military hospital, Liaoning, 114200, China;

5 Student teams, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of KLT combined with DDP on the proliferation and apoptosis of SiHa cell. **Methods:** Different concentrations of KLT injection (1, 2, 4, 6, 8 mg/ml) and DDP (1.5, 3, 6, 9, 12 μg/mL) were solo applied to SiHa cells. Cell proliferation was measured by MTT, cell apoptosis was detected by flow cytometry. The appropriate drug concentration (KLT 6 mg/ml, DDP 3 μg/mL) were selected. Then, KLT combined with DDP injection was applied to SiHa cells. Cell proliferation was measured by MTT, cell apoptosis was detected by flow cytometry. **Results:** ① Cell proliferation were dramatically inhibited by KLT injection (25, 50, 100, 150, 200 μg/mL) and DDP (1.5, 3, 6, 9, 12 μg/mL) at 24 h, 48 h ($P<0.05$). In addition, Cell proliferation were dramatically inhibited by injected KLT combined with DDP. ② Combination therapy, apoptosis rate and inhibition rate of proliferation in SiHa cells treated by KLT combined with DDP were higher than the monotherapy. **Conclusion:** DDP, KLT and DDP combined with KLT can inhibit the proliferation, accelerate the apoptosis in SiHa cells. What's more, DDP combined with KLT have synergistic effect on the apoptosis in SiHa cells.

Key words: KLT; DDP; SiHa cell; Proliferation; Apoptosis

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81072973);国家自然科学基金青年科学基金项目(81201749);

省级中医药临床研究课题(lc70)

作者简介:胡静(1978-),女,硕士研究生,主治医师,主要从事肿瘤放射治疗方面的研究

共同第一作者:马力天(1991-),男,本科,主要从事中医肿瘤基础方面的研究

Δ 通讯作者:魏丽春,电话:029-84775425, E-mail: weilichun@fmmu.edu.cn

共同通讯作者:石梅,电话:029-84775425, E-mail: mshi82@fmmu.edu.cn

共同通讯作者:郑瑾,电话:029-3375351, E-mail: zjddln@163.com

(收稿日期:2013-11-11 接受日期:2013-12-08)

Chinese Library Classification(CLC): R34 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1865-06

前言

1 材料与方法

1.1 材料

康莱特(规格:100 mL;10 g),5 mg/mL 的噻唑蓝(MTT),注射用顺铂(CDDP 齐鲁制药,批文:H37021357)、DMEM 培养基(高糖)美国 Gibco 公司产品、四季青胎牛血清。SiHa 细胞来自第四军医大放射医学教研室,流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司, BD FACS Aria)。

1.2 SiHa 细胞的培养及传代

SiHa 细胞采用含 10% 小牛血清的 DMEM 培养基,置于 37℃,5%CO₂ 条件下培养,每天换液一次。在倒置显微镜下观察细胞密度为 80%~90% 时,0.25% 胰蛋白酶和 0.02% EDTA 消化传代。待细胞进入对数生长期,收集细胞并进行实验研究。

1.3 药物浓度选择

顺铂的浓度为:1.5,3,6,9,12 μg/mL;康莱特的浓度为:1,2,4,6,8 mg/mL。

1.4 MTT 法检测 SiHa 细胞的增殖情况

对数生长期的 SiHa 细胞,以 5×10^4 cell·mL⁻¹ 的细胞密度接种于 96 孔培养板,每孔加 100 μL 放在 37℃,5%CO₂ 的细胞培养箱中,培养 24 h 大部分细胞贴壁长满孔底后加药。每孔分别加入无菌康莱特 (1,2,4,6,8 mg/mL)。注射用顺铂 (1.5,3,6,9,12 μg/mL)。每一浓度设 4 个复孔,同时设不加药物作用的阴性对照组。单独作用 24 h、48 h,去培养基,每孔加 20 μL,5 mg/mL MTT 溶液,孵育 4 h,每孔加入二甲基亚砜 150 μL,在微型混合器上振荡 10 min 后于全自动酶标仪上测定 490 nm 处光密度(OD)值,最后计算不同浓度和时间细胞株的生长抑制率。细胞生长抑制率=1-(实验组 OD 值)/(阴性对照组 OD 值)。实验重复三次,取均值计算生长抑制率。

1.5 联合用药浓度的选择

根据绘制出的增殖曲线,结合临床上使用顺铂和康莱特不同剂量和最大耐受量,我们选择顺铂的最适浓度为:3 μg/mL。康莱特的最适浓度为:6 mg/mL。

1.6 MTT 法检测顺铂联合康莱特对 SiHa 细胞的增殖情况

方法同上,共分四组,A 组:康莱特(6 mg/mL),B 组:顺铂注射液(3 μg/mL),C 组:联合用药组(浓度同前两组),D 组:空白对照组,并设置不加药物作用的阴性对照组。作用 24 h、48 h。每一浓度设 4 个复孔。实验重复三次,取均值计算增殖抑制率。

1.7 流式细胞术检测单独用药组和联合用药组细胞的凋亡情况

将密度为 2.5×10^5 /mL 的单细胞悬液接种到六孔板,分别建立单独用药和联合用药组,药物浓度同 MTT 使用浓度,并设立不加药物作用的阴性对照组。使用 Becton Dickinson 公司流式细胞仪(BD FACS Aria, 美国),按照说明书收集加药后 24 h 的细胞上清和贴壁细胞,细胞数不少于 5×10^5 个。常规离心(1000 rpm),根据 AnnexinV-FITC/PI 双标记试剂盒说明,取 195 μL 细胞悬液,加入 5 μL AnnexinV-FITC 混匀,室温反应 10

min,PBS 洗细胞一次,在以 190 μL 稀释的结合缓冲液重悬,加 10 μL,20 μg/mL 的 PI 用流式细胞仪分析。

1.8 数据处理

两样本均数比较采用配对 t 检验,多样本均数比较采用方差分析。流式细胞仪分析采集软件:BD FACS Diva Software,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。使用两药相互作用系数(coefficient of drug in interaction, CDI)评价两药相互作用性质。如果 CDI<1,则两药作用性质为协同;如果 CDI=1,则两药作用性质为相加;如果 CDI>1,则两药作用性质为拮抗^[1-2]。

2 结果

2.1 MTT 法显示顺铂和康莱特对 SiHa 细胞增殖的影响

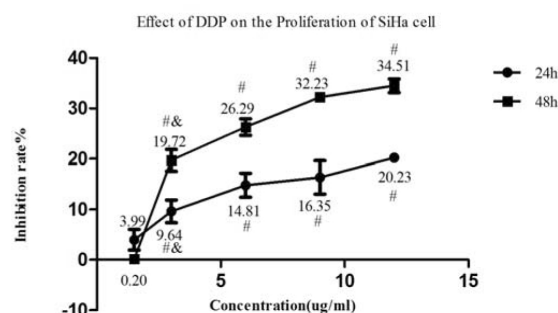


图1 顺铂对 SiHa 细胞增殖的影响, #P<0.05,与相应时段对照组相比。

&P<0.05,与上一浓度相比

Fig.1 Effect of DDP on the Proliferation of SiHa cell, #P<0.05, compared to uninfected cells in the same time scale. &P<0.05 compared to the last concentration

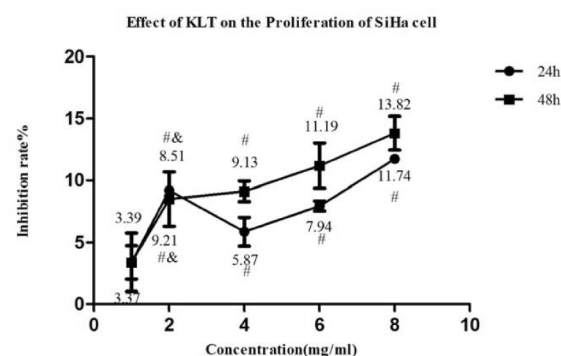


图2 康莱特对 SiHa 细胞增殖的影响, #P<0.05,与相应时段对照组相比。&P<0.05,与上一浓度相比

Fig.2 Effect of KLT on the Proliferation of SiHa cell, #P<0.05, compared to uninfected cells in the same time scale. &P<0.05 compared to the last concentration

和相应时段对照组相比,顺铂(图1)和康莱特(图2)对 SiHa 细胞均有抑制作用,除顺铂浓度为 1.5 μg/mL 时可能出现耐药,其余组生长抑制率,均随药物浓度的增加而增加,一定程度上表现出浓度依赖性 (P<0.05)。当康莱特用药浓度达到 2 mg/mL 时,其生长抑制率就不再提升,这与相关文献报道相同^[3,4],但是当其浓度大于 4 mg/mL 时,其生长抑制率随药物浓度的增

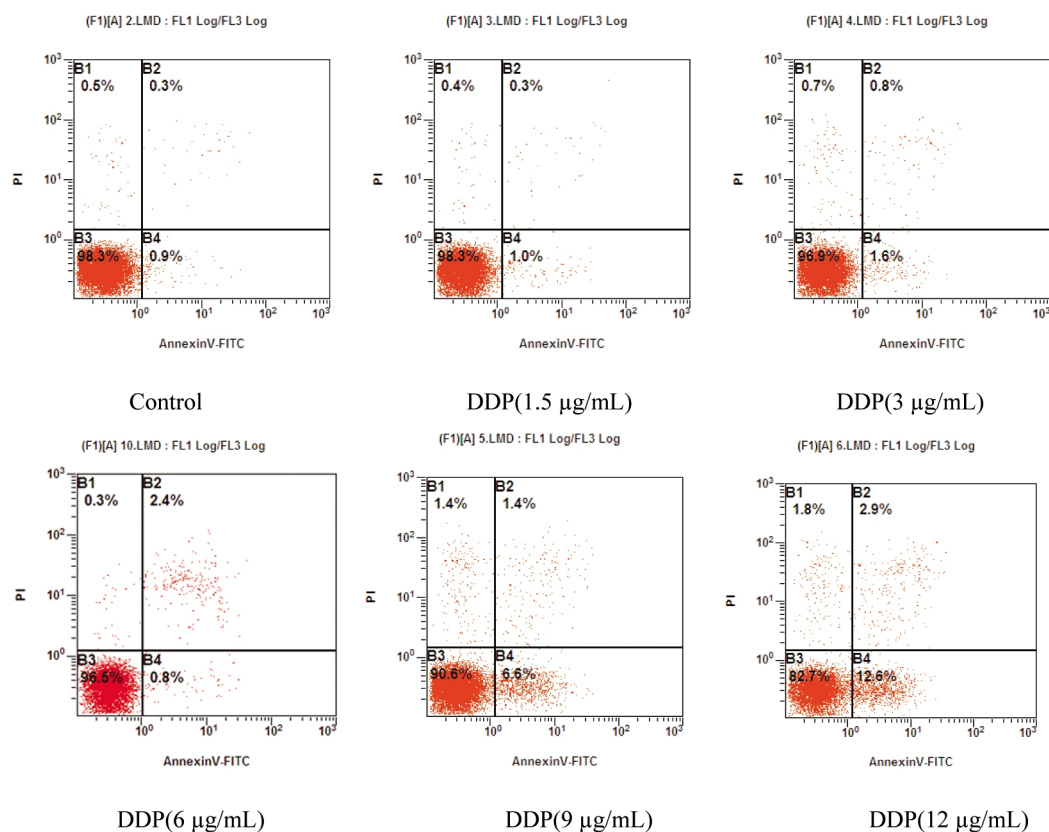


图3 流式细胞仪分析24 h顺铂对SiHa细胞凋亡的影响

Fig.3 Apoptosis of SiHa cells analyzed by flow cytometry technology in 24 h

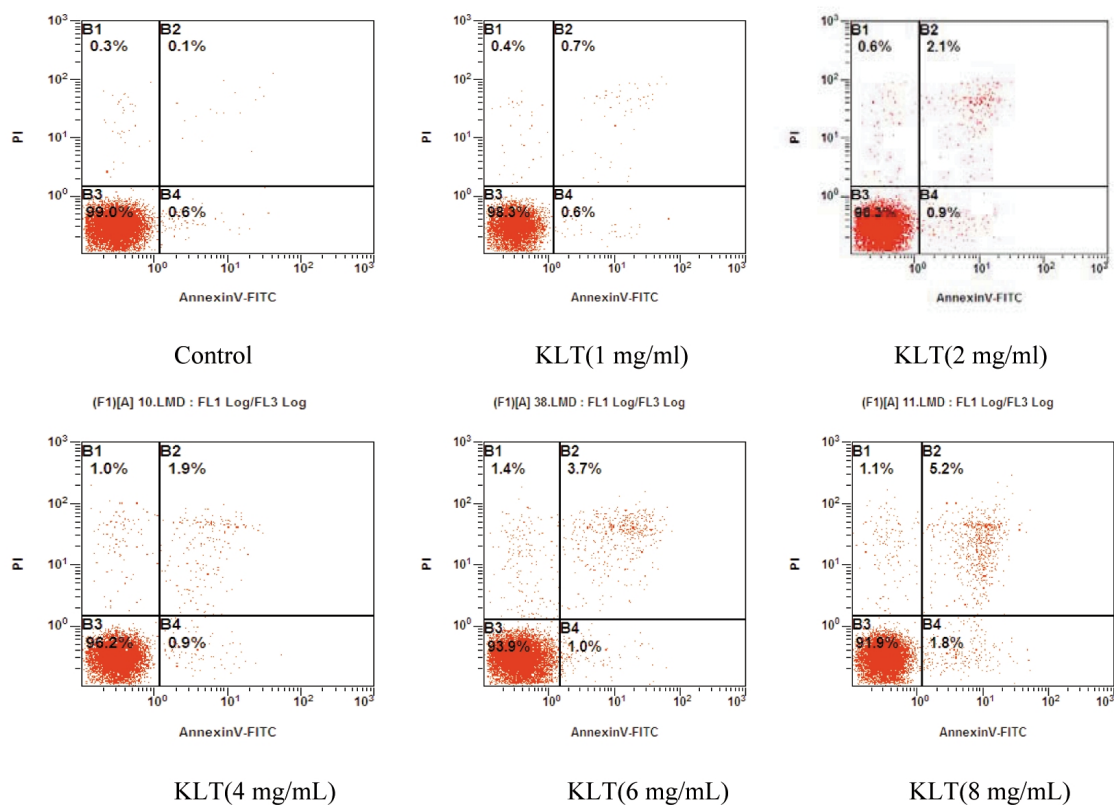


图4 流式细胞仪分析24 h康莱特对SiHa细胞凋亡的影响

Fig.4 Apoptosis of SiHa cells analyzed by flow cytometry technology in 24 h

加而增加,一定程度上表现出浓度依赖性 ($P<0.05$)。总的来说,康莱特对 SiHa 细胞的抑制作用不显著,必须配伍其他化疗药物联合使用。

2.2 流式细胞仪分析顺铂和康莱特对 SiHa 细胞凋亡的影响

流式细胞术通过检测细胞膜磷脂酰丝氨酸外翻和细胞膜通透性,来显示细胞的凋亡情况。结果显示(图 3,图 4)顺铂和康莱特对宫颈癌 SiHa 细胞均有抑制作用。当顺铂浓度为 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 时,可观察到细胞的耐药作用,这在 MTT 法和流式细胞术中均有体现,并与相关文献报道相同^[5,6],随着顺铂用药浓度的升高,细胞的抑制率和凋亡率均增加。

2.3 顺铂联合康莱特对 SiHa 细胞增殖的影响

MTT 法结果显示联合用药组 24 h 抑制率为 $16.19\% \pm 0.34\%$, 高于康莱特组 $5.74\% \pm 0.85\%$ 和顺铂组 $10.54\% \pm 1.87\%$ 。48 h 抑制率为 $39.93\% \pm 1.78\%$, 高于康莱特组 $8.93\% \pm 0.70\%$ 和顺铂组 $27.95\% \pm 0.43\%$ (图 5)。联合用药组对 SiHa 细胞有显著抑制作用 ($P<0.01$), 抑制率均大于单独用药, 并且随药物浓度和时间的增加而增加, 一定程度上表现出浓度和时间依赖性, 且两药相互作用系数 (CDI) <1 , 说明两药为协同作用。

2.4 流式细胞仪分析联合用药对 SiHa 细胞凋亡的影响

结果显示:联合用药组对 SiHa 细胞促凋亡作用高于单独用

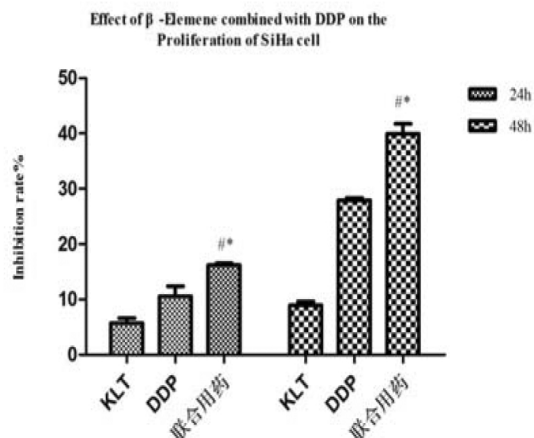


图 5 联合用药对 SiHa 细胞增殖的影响, # $P<0.01$, 与相应时段顺铂组相比; * $P<0.01$, 与相应时段康莱特组相比

Fig.5 Effect of KLT combined with DDP on the Proliferation of SiHa cell, # $P<0.01$, compared to DDP infectious cells in the same time scale, * $P<0.01$, compared to KLT infectious cells in the same time scale

药, 该浓度康莱特与顺铂联用时, 可以使大部分 SiHa 细胞死亡, 并且效果要好于顺铂和康莱特单独用药(图 6, 图 7)。

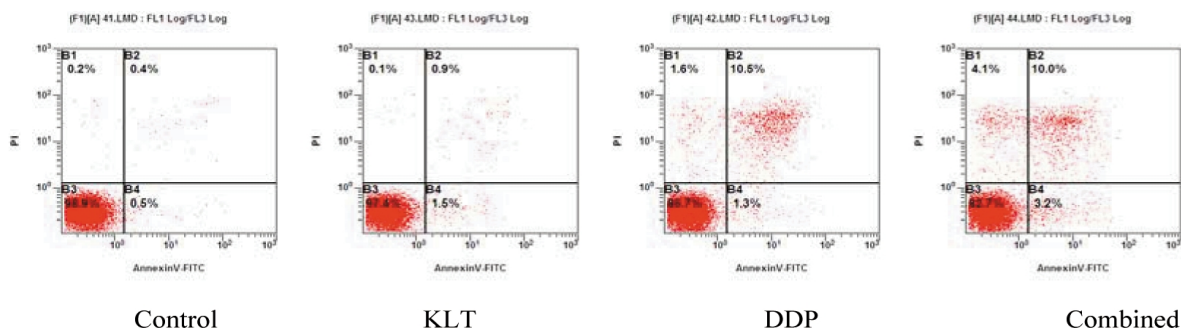


图 6 流式细胞仪分析 24 h 康莱特联合顺铂对 SiHa 细胞凋亡的影响
Fig.6 Apoptosis of SiHa cells analyzed by flow cytometry technology in 24 h

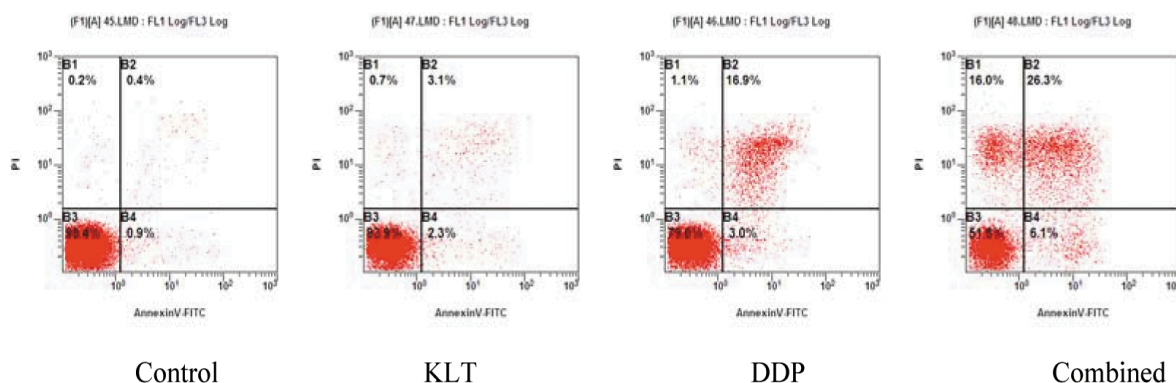


图 7 流式细胞仪分析 48 h 康莱特联合顺铂对 SiHa 细胞凋亡的影响
Fig.7 Apoptosis of SiHa cells analyzed by flow cytometry technology in 48 h

3 讨论

过去认为, 宫颈癌属于化疗相对不敏感肿瘤^[7], 并且大剂量使用顺铂会导致严重的副作用^[8,9], 小剂量顺铂又易导致肿瘤的耐药, 康莱特注射液是从传统中药薏苡仁中提取的有效成分。临床研究发现, 康莱特可以提高肿瘤患者生活质量^[10-12], 提高机

体免疫力^[13-15], 增强肿瘤对化疗药物的敏感性^[16], 并且可以部分抑制肿瘤细胞生长^[17-19]。康莱特和顺铂联合使用, 不仅降低了化疗药物对患者带来的不良反应^[20-21], 而且增加了患者对化疗药物的敏感性。

本实验以 MTT 法检测体外培养的 SiHa 细胞对康莱特、顺铂、顺铂联合康莱特的敏感性, 用流式细胞仪检测细胞的凋亡,

为临床应用提供客观的用药依据。康莱特可以升高宫颈癌细胞 Fas 和 Fas-L 蛋白的表达^[22-23],但与其他中药不同的是,康莱特却不能抑制 E1K1 荧光素酶的活性^[24]。总体来说,康莱特单独使用对肿瘤细胞的直接杀伤作用并不明显,但是与化疗药物顺铂联合使用时,可以明显增强化疗药物的作用。关于康莱特的具体作用机制还需要进一步研究。实验结果显示,康莱特联合顺铂对外培养的 SiHa 细胞有较好的抑制作用,其 24 h 抑制率为 $16.19\% \pm 0.34\%$,高于单独使用顺铂和康莱特。同时,流式细胞术检测结果也显示,联合用药组的效果要显著高于单独用药。康莱特和顺铂两药联合使用可协同 ($CDI < 1$) 促进宫颈癌 SiHa 细胞凋亡,并使其死亡。MTT 结果提示,康莱特 6 mg/mL 和顺铂 3 $\mu\text{g/mL}$ 联用,其 24 h 抑制率达到: $16.19\% \pm 0.34\%$,相当于单独使用顺铂 9 $\mu\text{g/mL}$ 。48 h 抑制率: $39.93\% \pm 1.78$,相当于单独使用顺铂 12 $\mu\text{g/mL}$,联合用药不仅可以降低顺铂的不良影响,而且可以提高化疗效果,增加用药时间。

综上,本研究通过 MTT 法和凋亡检测,证明联合用药可以抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖,诱导细胞凋亡,为进一步研究化疗药物导致宫颈癌 SiHa 细胞损伤的机制提供参考,并且为临床用药提供了指导。

参考文献(References)

- [1] Wang W, Qin S K, Chen B A, et al. Experimental study on antitumor effect of arsenic trioxide in combination with cisplatin or doxorubicin on hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(5):702-705
- [2] 周爱枝,胡平.丹参酮 IIA 联合顺铂对 HeLa 细胞生长的影响及作用机制的研究[D]. 湖北:湖北中医学院,2008,(5):1-37
Zhou Ai-zhi, Hu Ping. Effect of TanshinoneIIA combined DDP on He-La cell [D]. HuBei:Hubei College Of Traditional Chinese Medicine, 2008,(5):1-37
- [3] 黄涛,吕刚,高大新,等.康莱特联合阿奇霉素诱导骨肉瘤细胞凋亡的实验研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2005,14(6):648-652
Huang Tao, Lv Gang, Gao Da-xin, et al. Experimental study on apoptosis of osteosarcoma cells induced by KLT combined with Doxorubicin. Chinese Journal of histochemistry and Cytochemistry, 2005, 14(6): 648-652
- [4] 马维娜,王蓉,吴岩,等.紫杉醇、顺铂及康莱特对 Lewis 肺癌细胞株抑制作用的实验研究[J].中国医药导刊,2012,14(5):863-865
Ma Wei-na, Wang Rong, Wu Yan, et al. Study on Anti- proliferation Effect of paclitaxel, cisplatin and KLT on Lewis lung cancer line[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2012, 14(5):863-865
- [5] Seve P, Dumontet C. Chemoresistance in non-small cell lung cancer[J]. CurrMedChemAnti Cancer Agents, 2005, 5(1):73-88
- [6] 郑小冬,陈育梅,朱雪琼,等.不同剂量顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞周期和凋亡影响的研究[J].中国全科医学,2010,13(15):1615-1617
Zheng Xiao-dong, Chen Yu-mei, Zhu Xue-qiong, et al. Effect of Cisplatin in different Diluted Degrees on Cell Cycle and Apoptosis of SiHa Cell in efrom Human Cervical Carcinoma [J]. CGP Chinese General Prattice, 2010, 13(15):1615-1617
- [7] 贾颖,翟全新.宫颈癌同步放化疗临床应用进展[J].国外医学妇产科学分册,2006,33(2):121-123
Jia Ying, Zhai Quan-xin. Cervical cancer clinical application of con-current chemoradiotherapy [J]. Foreign Medical Sciences (Obstet Gynecol Fascicle), 2006, 33(2):121-123
- [8] 赵文英,陈冬云,陈景化.香菇多糖联合吉西他滨+顺铂方案一线治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效与不良反应观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(1):71-78
Zhao Wen-ying, Chen Dong-yun, Chen Jing-hua. Lentinan combined with gemcitabine plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer and adverse reactions observed[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2013,18(1):71-78
- [9] 潘乃群,许元.顺铂所致不良反应[J].中国误诊学杂志,2009,9(7):1756-1758
Pan Nai-qun, Xu Yuan. Adverse reactions induced by cisplatin [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2009, 9(7):1756-1758
- [10] 张东兴,卢宜民.康莱特注射液对晚期肺癌患者免疫功能和生活质量的影响[J].现代肿瘤医学,2012,20(8):1621-1623
Zhan Dong-xing, Lu Yi-min. The effect of KLT injection on immune function and quality of life of patients with advanced lung cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2012, 20(8): 1621-1623
- [11] 丘志超,林清,刘红杯,等.康莱特注射液改善晚期食管癌患者化疗期间生活质量的临床观察[J].医学信息,2011,369(3):1100-1102
QiuZhi-chao, Lin Qing, Liu Hong-bei, et al. KLT injection with advanced esophageal cancer patients improve the quality of life during chemotherapy clinical observation [J]. Medical information, 2011, 3 (369):1100-1102
- [12] 苏爱梅,许旌,王颖捷,等.康莱特对老年癌症恶病质患者生存质量影响及恶病质因子的调控[J].实用老年医学,2012,26(2):146-148
Su Ai-mei, Xu Jing, Wang Ying-jie, et al. Effect of KLT treatment in life quality and cachexia factors in elderly patients with cancer cachexia[J]. Practical Geriatrics, 2012, 26(2):146-148
- [13] 皱春英,吕培中,王晓莲,等.康莱特对老年肺癌患者外周血 T 淋巴细胞及亚群 CD28 表达的影响 [J]. 江苏医药,2011,37(15):1768-1771
Zhou Chun-ying, Lv Pei-zhong, Wang Xiao-lian, et al. Effects of KLT injection on expression of CD28 of T-lymphocytes in peripheral blood in elderly patients with lung cancer [J]. Jiang Su Medical Journal, 2011, 37(15):1768-1771
- [14] 吴岩,王巍杰,潘沛.康莱特注射液对免疫低下小鼠的免疫功能及 NF- κ B 蛋白表达的影响[J].中医药导报,2012,18(1):12-13
Wu Yan, Wang Yu-jie, Pan Pei. Effect of KLT injection on immune function and expression of NF- κ B of immunosuppressed mice[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 18(1):12-13
- [15] 张汀荣,陆向东,张瑶.康莱特注射液对晚期肺癌患者免疫功能影响的研究[J].中国社区医师,2013,15(10):206-208
Zhang Ting-rong, Lu Xiang-dong, Zhang Yao. KLT Injection on immune function in patients with advanced lung cancer[J]. Chinese Community Doctors, 2013, 15(10):206-208
- [16] 崔虎军.康莱特注射液配合放、化疗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J].牡丹江医学院学报,2012,33(4):46-48
Cui Hu-jun. KLT injection combined with radiotherapy and chemotherapy treatment of cancer clinical research[J]. Journal of Mudanjiang Medical College, 2012, 33(4):46-48
- [17] 吕品田,周坤,王亚珍.薏苡仁注射液(康莱特)联合顺铂对人肺癌 A549 抑制作用及机制[J],中成药,2011,33(3):393-397

- Lv Pin-tian, Zhou Kun, Wang Ya-zhen. Effect of KLT injection associated with Cisplatin in lung adno carcinoma cells A549 [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(3):393-397
- [18] 赵贺, 刘丽, 王秋研, 等. 中药治疗宫颈癌的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(19):165-167
- Zhao He, Liu Li, Wang Qiu-yan, et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of cervical cancer[J]. Chinese medicine modern distance education of China, 2011, 9(19):165-167
- [19] 杨爽, 王李梅, 王妹麒, 等. 薏苡化学成分及其活性综述[J]. 中药材, 2011, 34(8):1306-1313
- Yang Shuang, Wang Li-mei, Wang Mei-qi, et al. Summary of chemical composition and activity of Coix[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2011, 34(8):1306-1313
- [20] 宋琳琳, 甄休霞, 王宗华, 等. 薏苡仁提取物配合 NO 化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(12):1554-1556
- Song Lin-lin, Zhen Xiu-xia, Wang Zong-hua, et al. Coix seed extract with NO chemotherapy influence of quality of life in patients with advanced Non-small cell lung cancer [J]. J Med Theor&Prac, 2013, 26(12):1554-1556
- [21] 侯彩英, 宫荣杰, 姚元庆, 宫颈癌的治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21):4182-4187
- Hou Cai-ying, Gong Rong-jie, Yao Yuan-qing, Progress in Treatment of Cervical Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(21):4182-4187
- [22] 韩苏夏, 朱青, 杜蓓茹, 等. 薏苡仁酯诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. 肿瘤, 2002, 22(6):481-483
- Han Su-xia, Zhu Qing, Du Bei-ru, et al. The mechanism of coixenolide-induced apoptosis in human cervical cancer cells[J]. Tumor, 2002, 22(6):481-483
- [23] 李昌生. 康莱特对肝癌细胞 HepG2 体外增殖的抑制作用及机制 [D]. 青岛: 青岛大学肝胆外科, 2008: 1-7
- Li Chang-sheng. The inhibitory effect of KLT on the growth of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [D]. Qing Dao: Hepatobiliary Surgery, 2008: 1-7
- [24] 陈小军. 抗肿瘤注射液对信号转导分子 E1K1 活性的筛选及榄香烯抑瘤作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008: 1-7
- Chen Xiao-jun. Screening of TCM anti-tumor injections inhibitor of E1K1 activity and investigation of the effect and mechanism of elemene [D]. Bei Jing: Bei Jing university of Chinese Medicine, 2008: 1-7
- (上接第 1910 页)
- [11] Holsinger, F.C, Piha-Paul, S.A, Janku F, et al. Biomarker-directed therapy of squamous carcinomas of the head and neck: targeting PI3K/PTEN/mTOR pathway[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): e137-e140
- [12] Wang H, Liu H, Chen K, et al. SIRT1 promotes tumorigenesis of hepatocellular carcinoma through PI3K/PTEN/AKT signaling [J]. Oncol Rep, 2012, 28(1): 311-318
- [13] Nakdimon I, Walser M, Frohli E, et al. PTEN negatively regulates MAPK signaling during Caenorhabditis elegans vulval development [J]. PLoS Genet, 2012, 8(8): e1002881
- [14] Mulholland D.J, Kobayashi N, Ruscetti M, et al. Pten loss and RAS/ MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis initiated from prostate cancer stem/progenitor cells [J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1878-1889
- [15] Huang L, Zhang Z, Zhang S, et al. Inhibitory action of Celastrol on hypoxia-mediated angiogenesis and metastasis via the HIF-1alpha pathway[J]. Int J Mol Med, 2011, 27(3): 407-415
- [16] Rezvani H.R, Ali N, Nissen L.J, et al. HIF-1alpha in epidermis: oxygen sensing, cutaneous angiogenesis, cancer, and non-cancer disorders[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(9): 1793-1805
- [17] Jandial R, Chen M.Y, Ciacci J, et al. HIF-1alpha potentiates mesenchymal stem cell mediated osteogenesis by coupling to angiogenesis[J]. Neurosurgery, 2011, 69(4): N13-N14
- [18] Jensen R.L. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target [J]. J Neurooncol, 2009, 92(3): 317-335
- [19] Rankin E.B, Rha J, Unger T.L, et al. Hypoxia-inducible factor-2 regulates vascular tumorigenesis in mice[J]. Oncogene, 2008, 27(40): 5354-5358
- [20] Iwanaga K, Yang Y, Raso M.G, et al. Pten inactivation accelerates oncogenic K-ras-initiated tumorigenesis in a mouse model of lung cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(4): 1119-1127