

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.31.007

三黄泻心汤对胃癌细胞增殖的影响*

刘清君 田旭东 武正权 孙平 李彦龙

(甘肃省中医院脾胃病科 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的:探讨三黄泻心汤对胃癌细胞增殖的影响和机制。**方法:**以体外培养的胃癌细胞系 HGC-27 为研究对象,给予三黄泻心汤处理后,采用流式细胞仪检测三黄泻心汤对胃癌细胞系 HGC-27 细胞周期的影响,免疫荧光检测 HGC-27 细胞 Ki67 的表达,定量 PCR 实验检测增殖相关非编码 RNA H19 表达的影响。**结果:**当没有幽门螺旋杆菌时,三黄泻心汤对胃癌细胞系的细胞周期、Ki67 及 lncRNA H19 的表达均无显著影响;而当存在一定浓度的幽门螺旋杆菌时,三黄泻心汤时处于分裂间期和前期(G0/G1 期)的细胞的百分比显著的升高,处于 DNA 复制(S 期)的细胞比例及 Ki67、lncRNA H19 的表达均明显的降低($P<0.05$)。**结论:**在幽门螺旋杆菌存在时,三黄泻心汤显著抑制胃癌细胞系的增殖,可能与降低长链非编码 RNA H19 的表达有关。

关键词:三黄泻心汤;胃癌细胞;幽门螺旋杆菌;增殖;lncRNA H19

中图分类号:R-33;R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)31-6028-05

Effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the Proliferation of Gastric Cancer Cells*

LIU Qing-jun, TIAN Xu-dong, WU Zheng-quan, SUN Ping, LI Yan-long

(Department of spleengastric disease, Gansu provincial hospital of TCM, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and mechanism of Sanhuang Xiexin Decoction on the proliferation of gastric cancer cells. **Methods:** The gastric cancer cell line HGC-27 was cultured and treated with Sanhuang Xiexin Decoction. The effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the cell cycle of HGC-27 was detected by flow cytometry. The expression of Ki67 in HGC-27 cells was detected by immunofluorescence, and the expression of proliferation-associated non-coding RNA (H19) was detected by qRT-PCR. **Results:** In the absence of *Helicobacter pylori*, Sanhuang Xiexin Decoction had no significant effect on the cell cycle, Ki67 expression and lncRNA H19 in gastric cancer cell lines. While there was a certain concentration of *H. pylori*, (G₀/G₁ phase), the percentage of cells in DNA replication (S phase) and the expression of Ki67 and lncRNA H19 were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Sanhuang Xiexin Decoction could significantly inhibit the proliferation of gastric cancer cell lines in the presence of *Helicobacter pylori*, which might be related to the decrease of H19 expression.

Key words: Sanhuang Xiexin Decoction; Gastric cancer cell; *Helicobacter pylori*; Proliferation; lncRNA H19

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)31-6028-05

前言

三黄泻心汤为张仲景的经典方剂,由黄连、大黄、黄芩三味中药组成,具有泻火解毒、清热燥湿、除痞止血之功效,是中医临床治疗胃火炽盛的常用方剂^[1,2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, *H. Pylori*)一种螺旋形的微厌氧的革兰氏阴性杆菌^[3],是慢性胃炎和胃溃疡等多种胃部疾病的病原菌,也是引发胃癌的主要元凶,因此被世界卫生组织认定为胃癌第一类致癌原^[4,5]。既往的研究显示三黄泻心汤对一些胃部疾病具有显著的疗效^[6,7]。因此,本研究探讨了三黄泻心汤对胃癌细胞增殖的影响,并且进一步探讨了其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 主要材料

三黄: 大黄、黄连、黄芩购自北京同仁堂有限责任公司。HGC-27 细胞系求购于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, *H. Pylori* 标准菌株由上海交通大学附属仁济医院消化内科陆红课题组馈赠。DMEM 基础培养基购于美国 GE 公司。胎牛血清和双抗(青霉素和链霉素)贮存液购自美国赛默飞世尔科技有限公司。进行 *H. Pylori* 培养所需的脱纤维无菌绵羊血、布氏肉汤粉以及 *H. Pylori* 添加剂等购于青岛海博生物技术有限公司。反转录以及定量 PCR 试剂盒购买于大连宝生物工程有限公司。细胞 cell cycle 检测试剂盒均购买自上海碧云天生物技术有限公司。设计的 qRT-PCR 引物均由上海生工生物工程有限公司合成。细胞免疫荧光所用的抗体 Ki67 购买于英国 Abcam 艾美捷科技有限公司。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81302966)

作者简介:刘清君,主治医师,博士研究生,主要从事中医脾胃系疾病的临床及实验研究,

电话:18189665523, E-mail: liuqingjun2010@sina.com, lqj168168@163.com

(收稿日期:2017-02-30 接受日期:2017-03-23)

1.2 方法

1.2.1 三黄泻心汤的配制 按三黄泻心汤方剂中大黄、黄芩、黄连 2:1:1 的比例称取药材,将 3 味药放在烧杯中,加入十倍体积的蒸馏水浸泡 30 min,加热至沸腾,并保持微沸 40 min,纱布过滤,收集滤液,固体中再加入 5 倍的蒸馏水,加热至微沸,继续加热 20 min,纱布再次过滤;置 60 °C 水浴中浓缩至单味大黄浓缩液浓度为含生药 1 g/mL,最后封装于 EP 管 -80 °C 冻存。

1.2.2 HGC-27 细胞培养和 *H. Pylori* 培养 HGC-27 细胞系培养在 DMEM 培养基中,添加了 10% 的胎牛血清以及 1% 的双抗储存液。HGC-27 细胞培养于 37 °C、5 % CO₂ 的细胞培养箱中。幽门螺旋杆菌 *H. Pylori* 的培养环境条件是:5 % O₂、85 % N₂ 和 10 % CO₂,湿度为要求 95 %。采用固体培养基培养 3 天之后细菌的总量通过紫外分光光度计进行计数。按照三黄泻心汤与培养基的比例为 1:20, *H. Pylori*:HGC-27=1:50 的比例关系将三黄泻心汤或 *H. Pylori* 加入到培养基中和 HGC-27 细胞进行共培养,检测三黄泻心汤对细胞增殖的影响。

1.2.3 流式细胞仪检测 将对照组和处理组细胞进行消化,消化之后采用 PBS 洗涤,之后按照碧云天的细胞周期检测试剂盒的实验步骤进行处理,然后在 BD FACSCalibur 细胞仪上上机分析,最后通过 flowjo 软件对实验结果进行分析。

1.2.4 免疫染色检测 24 孔板每个孔铺 3000 个 HGC-27 细胞,然后进行处理,培养之后吸净培养基,PBS 洗一遍,加入 4 %多聚甲醛固定 20 min,PBS 洗一遍,之后加入 0.2 %的 Triton X-100 通透 5 min 再次 PBS 洗一遍。10 % FBS 封闭之后,加入 Ki67 抗体 4 °C 处理过夜,在避光条件下荧光兔二抗处理 2 hours,再用 PBS 洗一遍,最后加入 DAPI 染核 5 min,PBS 洗过之后在尼康荧光显微镜下观察。

1.2.5 定量 PCR 检测 处理的细胞采用 Trizol 试剂进行裂解,按照抽提步骤提取总 RNA,通过 NanoDrop2000 超微量分光光度计对 RNA 的质量和浓度进行检测。反转录时采用的是大连宝生生物科技有限公司的试剂盒,每个样本各 500 ng 的 RNA,操作按说明书进行。之后也采用这一公司的 qRT-PCR 试剂盒对基因表达进行定量检测,反应条件如下:95 °C 预变性 5 min,然后按 95 °C 5 seconds,60 °C 30 seconds 进行 40 个循环。以看家基因 Gapdh 作为内参,基因相对表达量采用 2^{-ΔΔCt} 方法进行分析。实验重复三次。

表 1 定量 PCR 引物序列

Table 1 Quantitative PCR primers

Sequence name	Sequence
H19 Forward Primer	CCCACAACATGAAAGAAATG
H19 Reverse Primer	CACCTTCGAGAGCCGATTCC
Gapdh Forward Primer	AGCCACATCGCTCAGACA
Gapdh Reverse Primer	GCCCAATACGACCAATCC

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学分析软件,两组间差异分别采用两样本 t 检验,多组间差异采用单因素方差分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三黄泻心汤对胃癌细胞细胞周期的影响

为了研究三黄泻心汤对胃癌细胞周期的影响,我们按三黄泻心汤与培养基 1:100 的比例往 HGC27 细胞培养基中加入三黄泻心汤进行处理。我们将细胞在三黄泻心汤处理两天之后进行流式细胞仪检测,检测细胞周期的变化。结果显示:与对照组相比,添加的三黄泻心汤对 HGC27 细胞的细胞周期并没有产生显著的影响(图 1 a)。统计分析结果显示经过处理后,处于分裂间期和前期 (G0/G1 期) 的细胞比例没有显著的改变,处于 DNA 复制(S 期)和分裂后期(G2 期)的细胞也没有明显的变化(图 1b)。

2.2 三黄泻心汤对胃癌细胞 Ki67 和 H19 的表达的影响

Ki67,又称 MKi67,是一种与核糖体 RNA 合成密切相关的蛋白,其表达只在细胞分裂的 G1 期、S 期和 G2 期表达,但在细胞分裂的静止期即 G0 期不表达,因此可作为细胞增殖的标志蛋白^[6]。为了进一步检测三黄泻心汤对胃癌细胞系增殖的影响,我们通过细胞免疫荧光染色研究 Ki67 的表达情况。结果显示:用三黄泻心汤处理的 HGC-27 细胞 Ki67 的表达较对照组并没有显著的变化(图 2 a)。既往研究显示长链非编码 RNA (LncRNA) H19 在胃癌细胞的增殖过程中具有重要作用,本研究结果显示三黄泻心汤处理的 HGC-27 细胞 H19 的表达无显著改变(图 2b)。

2.3 三黄泻心汤对幽门螺旋杆菌诱导的胃癌细胞细胞周期的影响

既往的研究显示幽门螺旋杆菌能够显著促进胃癌细胞系的增殖,三黄泻心汤中的重要组分黄连和黄芩对幽门螺旋杆菌都有比较显著的抑制作用。因此,本研究检测了三黄泻心汤对幽门螺旋杆菌诱导的胃癌细胞细胞周期的影响。结果显示:在幽门螺旋杆菌共培养的条件下,三黄泻心汤对胃癌细胞系的增殖具有较为显著的抑制作用(图 3a),处于分裂间期和前期 (G0/G1 期)的细胞的百分比显著的升高,处于 DNA 复制(S 期)的细胞明显的降低(图 3 b),提示在 *H. Pylori* 共培养条件时,三黄泻心汤能显著抑制胃癌细胞细胞增殖。

2.4 幽门螺旋杆菌共培养条件下,三黄泻心汤对胃癌细胞 Ki67 和 H19 的表达的影响

进一步研究幽门螺旋杆菌共培养条件下,三黄泻心汤对胃癌细胞 Ki67 和 H19 的表达的影响。结果显示:三黄泻心汤处理的 HGC-27 细胞 Ki67 表达显著下调(图 4a),H19 的表达也显著的降低(图 4 b)。

3 讨论

三黄泻心汤源于医圣张仲景的《金匱要略》,是流传两千年的经典方剂,治疗热盛吐衄的临床疗效显著,常用于胃火炽、破血妄行、吐衄、便秘、三焦实热、高热烦躁等症,在急性胃肠炎、肝炎、胆囊炎、口腔炎等消化道疾病中也具有显著的治疗效果。既往的研究显示三黄泻心汤在由幽门螺旋杆菌引起的胃炎中具有抗炎和保护胃黏膜的作用,其机制其调节基因 iNOS 和 IL-8 的表达相关。虽然目前关于三黄泻心汤与胃炎的研究已经有很多,但是关于三黄泻心汤对胃癌的影响目前的报道很少。因此,本课题探讨了三黄泻心汤对胃癌细胞增殖的影响^[6,7]。

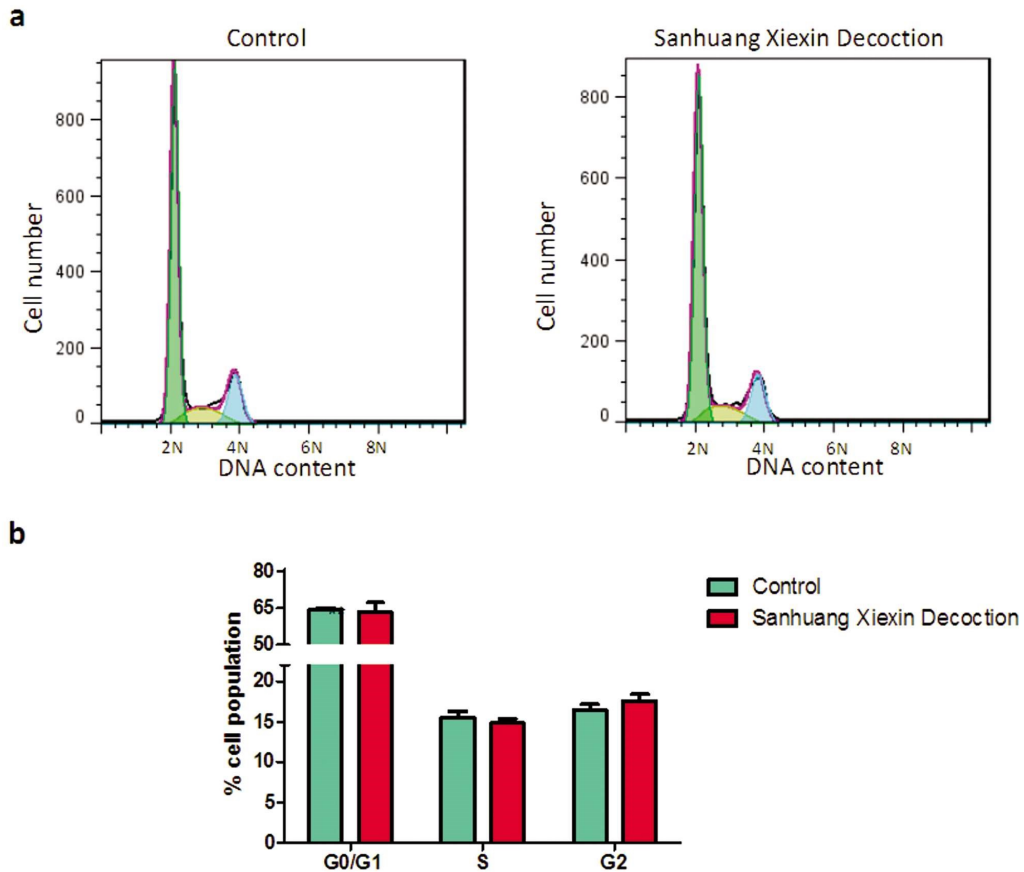
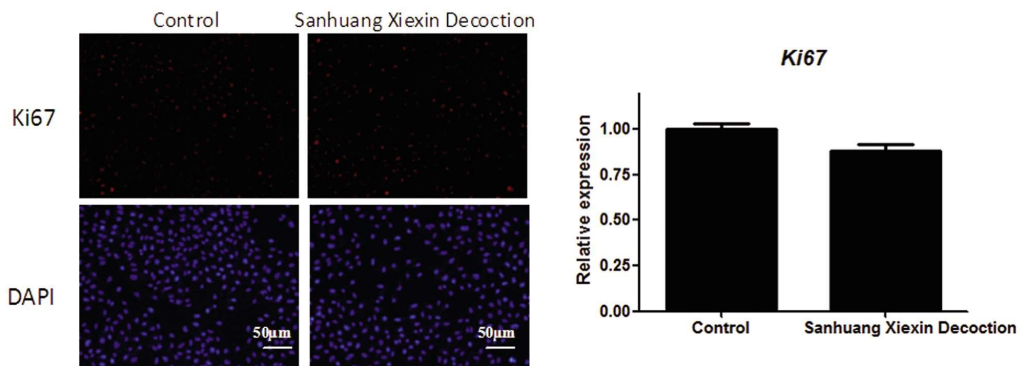


图 1 三黄泻心汤对胃癌细胞细胞周期的影响

Fig.1 Effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the cell cycle of gastric cancer cells



c H19

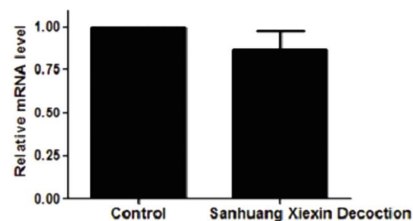


图 2 三黄泻心汤对胃癌细胞 Ki67 和 H19 表达的影响

Fig.2 Effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the expressions of Ki67 and H19 in the gastric cancer HGC-27 cells

中医药治疗肿瘤有着非常悠久的历史,对肿瘤的疗效主要通过以下几种方式。有些中药中的成分能直接诱导肿瘤细胞凋亡而杀死癌细胞,例如木犀草的主要成分木犀草素可以直接诱

导胃癌细胞发生凋亡,木犀草素可以直接促进凋亡相关基因 miR-34a 的表达,高表达的 miR-34a 通过抑制 Bcl-2 的表达促进癌细胞凋亡^[9]。另一些中药通过抑制肿瘤细胞的增殖发挥功

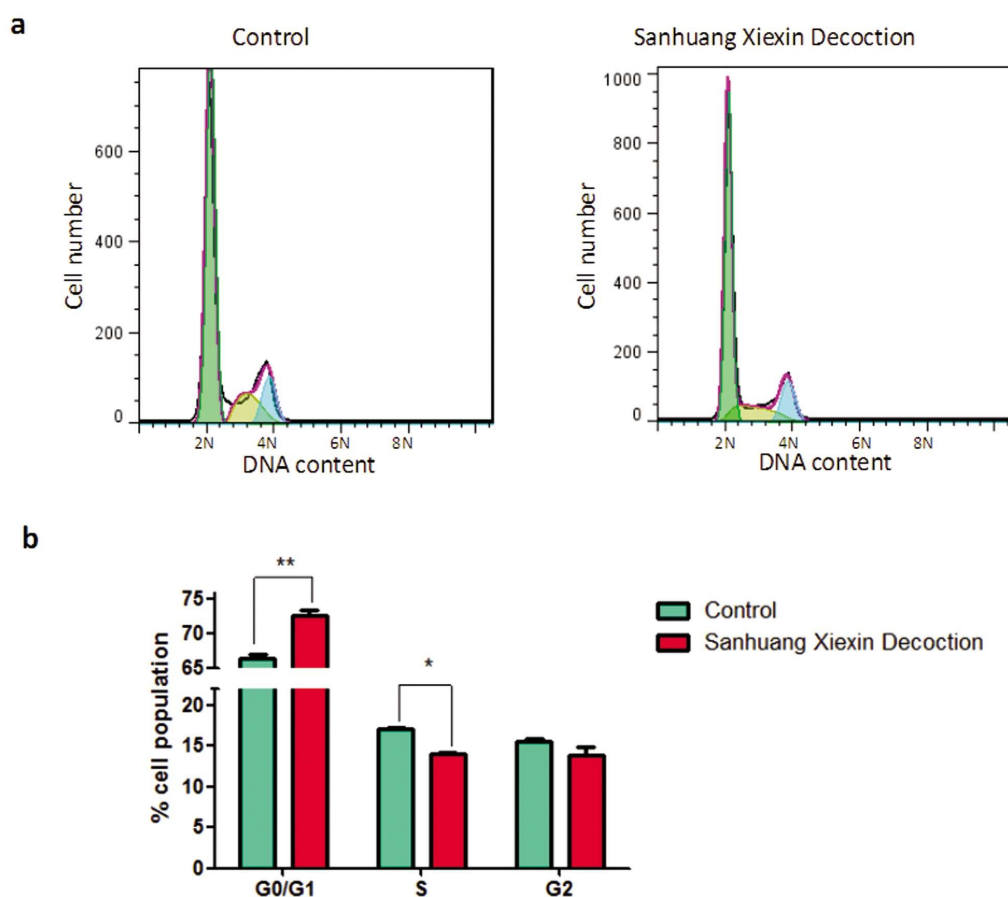


图3 *H. Pylori* 共培养条件下三黄泻心汤对胃癌细胞细胞周期的影响(**: $P < 0.01$; *: $P < 0.05$)

Fig.3 Effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the Cell Cycle of Gastric Carcinoma Cells co-cultured with *H. Pylori*

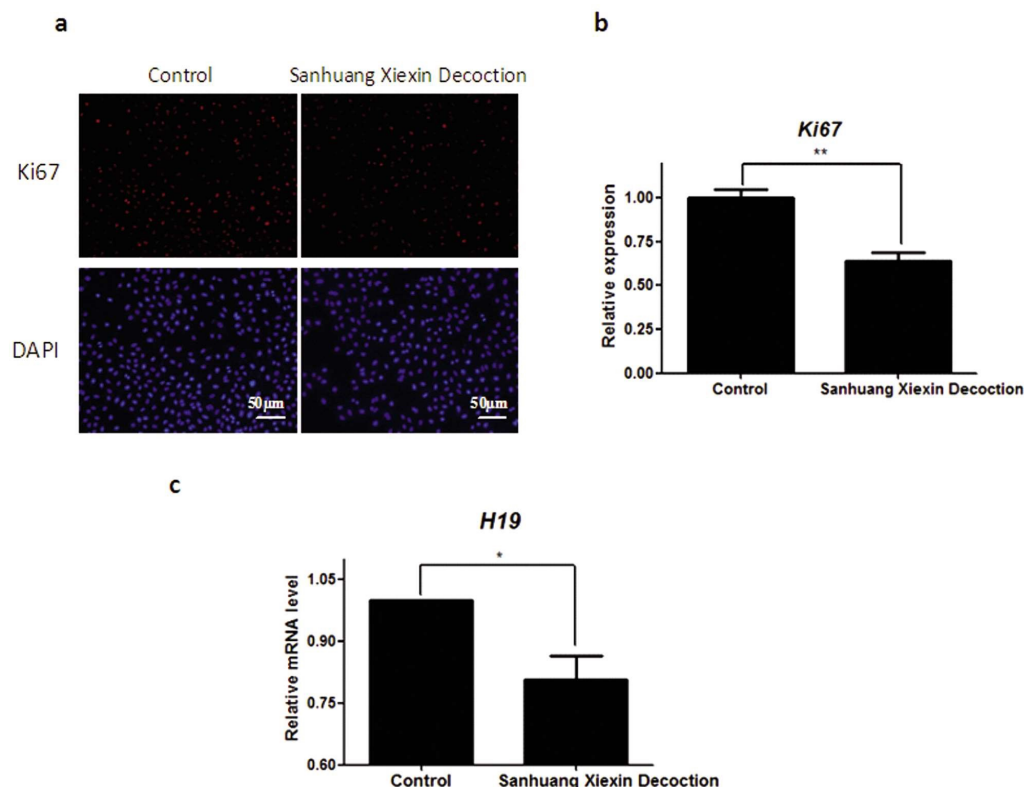


图4 *H. Pylori* 共培养条件下,三黄泻心汤对胃癌细胞 Ki67 和 H19 的表达的影响(*: $P < 0.05$)

Fig.4 Effect of Sanhuang Xiexin Decoction on the expressions of Ki67 and H19 in gastric cancer cells co-cultured with *H. Pylori*

能,例如黄芩和贝母都可以显著抑制卵巢癌细胞的增殖,二者合用对卵巢癌细胞具有非常显著的抑制效果,共同服用对卵巢

癌病人也具有较明显的帮助^[10,11]。此外,中药也可以通过提高和改善身体机能增强对肿瘤的抵抗能力,如黄芪中的黄芪多糖对

人体免疫系统具有显著的提高和增强作用^[12-14],而免疫系统在预防和治疗肿瘤过程中具有关键性的作用。

H. Pylori 是引发胃癌的重要因素之一,因此对胃癌的治疗也需要针对性的考虑 *H. Pylori*。研究显示三黄泻心汤在携带幽门螺旋杆菌的胃炎中具有显著的治疗作用。在这些研究的基础上,本课题检测了三黄泻心汤对胃癌细胞的影响。研究显示当没有幽门螺旋杆菌存在时,三黄泻心汤并不影响胃癌细胞系的细胞周期和增殖相关基因 Ki67 的表达;相反,在幽门螺旋杆菌与细胞系共培养的体系中,添加一定量的三黄泻心汤,则能显著的影响胃癌细胞系的细胞周期,处于分裂期的细胞显著减少。本研究结果显示三黄泻心汤对胃癌细胞系的增殖具有显著影响,这一结果与三黄泻心汤对胃炎的影响相似。但这一影响与幽门螺旋杆菌的存在与密切相关,当没有幽门螺旋杆菌时,三黄泻心汤对胃癌细胞系增殖的影响不显著;而当细胞系与幽门螺旋杆菌共培养时,三黄泻心汤则表现出对细胞增殖显著抑制作用。由于幽门螺旋杆菌在胃癌的早期形成中具有相当重要作用,因此这暗示三黄泻心汤可能还具有预防胃癌的功能。

在肿瘤的形成过程中,表观遗传调控因子 LncRNA 发挥着重要的作用^[15,16]。LncRNA 在肿瘤中的作用各不相同,有些 LncRNA 能够促进肿瘤的形成,这些 LncRNA 可以作为肿瘤检测的一个生物标记分子,在肿瘤的治疗中也具有潜在的应用价值。例如相对于癌旁组织,LncRNA YAP1 和 H19 在胃癌组织中显著高表达,而分别干扰这两个 LncRNA 时,胃癌细胞的增殖和迁移能力都受到了显著的影响。虽然其在肿瘤的发展和迁移过程中具有重要作用,研究也显示其并不是胃癌形成所必须的,因此抑制这些 LncRNA 可能对预防胃癌的发生意义不大,但是对胃癌控制和治疗可能具有积极的意义。一些 LncRNA 则发挥着抑制肿瘤的形成和发展的作用,可作为治疗和控制疾病的一种候选的手段。例如 LncRNA GAS5 对卵巢癌细胞的增殖具有显著的抑制作用,GAS5 在卵巢癌组织中低表达,而过表达 GAS5 的卵巢癌细胞系的增殖和迁移都受到了显著的抑制^[17-21]。目前,关于中药与肿瘤微环境或者中药与 LncRNA 等的研究很少。本研究结果显示三黄泻心汤对胃癌细胞系增殖的影响与环境是否存在幽门螺旋杆菌及 LncRNA H19 紧密相关。

综上所述,本研究证实三黄泻心汤对胃癌细胞系增殖的具有抑制作用,但这一作用与幽门螺旋杆菌的存在与否相关,其机制可能与影响 LncRNA H19 的表达有关。因此,在幽门螺旋杆菌阳性的胃癌患者中,三黄泻心汤具有作为辅助用药的潜在价值。

参考文献(References)

- [1] 李奕,许旭. 三黄泻心汤主要药效成分的含量表征 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 383-385
Li Yi, Xu Xu. Characterization of main pharmacological constituents of Sanhuang Xiexin Decoction [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(5): 383-385
- [2] 刘晶晶,张贵君,彭慧,等. 三黄泻心汤药效组分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 103-108
Liu Jing-jing, Zhang Gui-jun, Peng Hui, et al. Analysis of the Effective Components of Sanhuang Xiexin Decoction [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulas, 2013, 19 (18): 103-108
- [3] Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2014, 19(1): 1-5
- [4] Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 64-78
- [5] Chen Z, Xu WR, Qian H, et al. Oct4, a novel marker for human gastric cancer[J]. Surg Oncol. 2009, 99(7): 414-419
- [6] 张光荣. 三黄泻心汤防治重型颅脑损伤急性胃黏膜病变的实验研究[J]. 广西医科大学. 2012, 174(1): 130-135
Zhang Guang-rong. Experimental study of Sanhuang Xiexin Decoction on acute gastric mucosal lesion after severe craniocerebral injury [J]. Guangxi Medical University, 2012, 174(1): 130-135
- [7] Shih YT, Wu DC, Liu C, et al. Sanhuang Xiexintang inhibits Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(3): 537
- [8] Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K, et al. Ki67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations[J]. Br J Cancer, 1989, 59(6): 943-947
- [9] Wu H, Huang M, Liu Y, et al. Luteolin induces apoptosis by up-regulating miR-34a in human gastric cancer cells[J]. Technol. Cancer Res. Treat, 2015, 14(6): 747-755
- [10] Kavandi L, Lee LR, Bokhari AA, et al. The Chinese herbs Scutellaria baicalensis and Fritillaria cirrhosa target NF- κ B to inhibit proliferation of ovarian and endometrial cancer cells [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(5): 368-378
- [11] Powell CB, Fung P, Jackson J, et al. Aqueous extract of herba Scutellariae, a chinese herb used for ovarian cancer, induces apoptosis of ovarian cancer cell lines [J]. Gynecol Oncol, 2003, 91 (2): 332-340
- [12] Abdullahi AY, Kallon S, Yu X, et al. Vaccination with Astragalus and Ginseng Polysaccharides Improves Immune Response of Chickens against H5N1 Avian Influenza Virus [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1510264
- [13] Pu X, Ma X, Liu L, et al. Structural characterization and antioxidant activity in vitro of polysaccharides from angelica and astragalus[J]. Carbohydr Polym, 2016, 137: 154-164
- [14] Abuelsaad AS. Supplementation with Astragalus polysaccharides alters Aeromonas-induced tissue-specific cellular immune response[J]. Microb Pathog, 2014, 66: 48-56
- [15] Ganju A, Khan S, Hafeez BB, et al. miRNA nanotherapeutics for cancer[J]. Drug Discov Today, 2016, S1359-6446(16): 30408-1
- [16] Weng M, Wu D, Yang C, et al. Noncoding RNAs in the development, diagnosis, and prognosis of colorectal cancer [J]. Transl Res, 2016, S1931-5244(16)30262-6
- [17] Sun D, Li X, He Y, et al. YAP1 enhances cell proliferation, migration, and invasion of gastric cancer in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2016
- [18] Guo H, Hu G, Yang Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA CCAT2 suppressed proliferation and migration of glioma cells[J]. Oncotarget, 2016, 10: 18632
- [19] Li J, Huang H, Li Y, et al. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 promotes cell proliferation, migration and invasion, and indicates a poor prognosis in ovarian cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 10: 3892

- diffusion weighted imaging in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. Journal of Clinical Radiology, 2017, 36(6): 910-914
- [10] 杨柳,闫欢,石燕,等.晚期胰腺癌患者血清 CA125,CA199 水平与肝转移的关系[J].中国实验诊断学, 2017, 21(5): 770-773
Yang Liu, Yan Huan, Shi Yan, et al. Relationship between serum CA125,CA199 levels and liver metastasis in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis,2017, 21(5): 770-773
- [11] Luo G, Guo M, Jin K, et al. Optimize CA19-9 in detecting pancreatic cancer by Lewis and Secretor genotyping[J]. Pancreatology, 2016, 16 (6): 1057-1062
- [12] Wannhoff A, Weiss KH, Hackert T, et al. Comment re: "Optimize CA19-9 in detecting pancreatic cancer by Lewis and Secretor genotyping"[J]. Pancreatology, 2017, 17(3): 354-355
- [13] Chen Y, Shao Z, Chen W, et al. A varying-coefficient cox model for the effect of CA19-9 kinetics on overall survival in patients with advanced pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(18): 29925-29934
- [14] Cao J, Fu Z, Gao L, et al. Evaluation of serum D-dimer, fibrinogen, and CA19-9 for postoperative monitoring and survival prediction in resectable pancreatic carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 48
- [15] 乔勃伟,殷若哲,方诚,等.胰腺癌潜在肿瘤标志物的探索及在胰腺癌中的应用[J].现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2241-2246
Qiao Bo-wei, Yin Ruo-zhe, Fang Cheng, et al. Exploration of potential tumor markers in pancreatic cancer and application of pancreatic cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(12): 2241-2246
- [16] 邹振武,谭金波,李德忠,等.血清 TK1 联合 CA19-9 在胰腺癌和胰腺炎鉴别诊断中的应用价值研究 [J]. 现代医学, 2017, 45(4): 563-566
Zou Zhen-wu, Tan Jin-bo, Li De-zhong, et al. Applied value research of serum TK1 combined with CA19-9 in differential diagnosis of pancreatic cancer and pancreatitis [J]. Modern Medicine, 2017, 45(4): 563-566
- [17] Zeng D, Wang Z, Meng Z, et al. DNA Tetrahedral Nanostructure-Based Electrochemical miRNA Biosensor for Simultaneous Detection of Multiple miRNAs in Pancreatic Carcinoma [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(28): 24118-24125
- [18] Peng L, Liu Z, Xiao J, et al. MicroRNA-148a suppresses epithelial-mesenchymal transition and invasion of pancreatic cancer cells by targeting Wnt10b and inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2017, 38(1): 301-308
- [19] Duell EJ, Lujan-Barroso L, Sala N, et al. Plasma microRNAs as biomarkers of pancreatic cancer risk in a prospective cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 141(5): 905-915
- [20] Quattrochi B, Gulvady A, Driscoll DR, et al. MicroRNAs of the mir-17~92 cluster regulate multiple aspects of pancreatic tumor development and progression[J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 35902-35918
- [21] 马红梅.熊果酸对胰腺癌细胞 SW1990 增殖及其对微小 RNA-760 表达的影响[J].中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 901-904
Ma Hong-mei. Effect of ursolic acid on the proliferation of pancreatic cancer cells SW1990 and the expression of its small RNA-760 [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(10): 901-904
- [22] 李刚强,才志刚,胡建,等.胰腺癌患者痰液中相关微小 RNA 表达及临床意义[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(1): 45-47
Li Gang-qiang, Cai Zhi-gang, Hu Jian, et al. Expression of microRNA in sputum of lung adenocarcinoma and clinical significance[J]. Journal of Chinese practical diagnosis and therapy, 2017, 31(1): 45-47
- [23] Tavano F, Copetti M, Piepoli A, et al. Support Vector Machine Based on microRNA Expression Profiles to Predict Histological Origin of Ampullary Carcinoma: Case Report of a Patient Affected From Adenocarcinoma of the Papilla of Vater with Lynch Syndrome [J]. Pancreas, 2016, 45(4): 626-629
- [24] Bi Y, Shen W, Min M, et al. MicroRNA-7 functions as a tumor-suppressor gene by regulating ILF2 in pancreatic carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(4): 900-906
- [25] Giulietti M, Occhipinti G, Principato G, et al. Identification of candidate miRNA biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma by weighted gene co-expression network analysis[J]. Cell Oncol (Dordr), 2017, 40(2): 181-192
- [26] 吴阳,王佐正,黄李雅,等.血清 miRNAs 作为胰腺癌诊断肿瘤标志物的初步研究[J].宁夏医学杂志, 2015, 37(8): 675-677
Wu Yang, Wang Zuo-zheng, Huang Li-ya, et al. A preliminary study on plasma microRNAs as a tumor marker in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. Ningxia Medical Journal, 2015, 37(8): 675-677
- [27] 臧毅,王立夫.胰腺癌相关 miRNA 的研究进展[J].肿瘤防治研究, 2016, 43(11): 996-1000
Zang Yi, Wang Li-fu. Progress of miRNAs Related to Pancreatic Cancer [J]. Cancer Research on prevention and treatment, 2016, 43(11): 996-1000
- [28] Nwaeburu CC, Abukiwan A, Zhao Z, et al. Quercetin-induced miR-200b-3p regulates the mode of self-renewing divisions in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 23
- [29] Si L, Xu L, Yin L, et al. Potent effects of dioscin against pancreatic cancer via miR-149-3P-mediated inhibition of the Akt1 signalling pathway[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(7): 553-568
- [30] 宁峥,李宏宇,郭晓钟,等.I-125 粒子植入联合化疗和单纯化疗对胰腺癌疗效的荟萃分析 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(3): 320-325
Ning Zheng, Li Hong-yu, Guo Xiao-zhong, et al. Curative effect of I-125 particles implantation combined with chemotherapy and chemotherapy alone in pancreatic cancer: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 25(3): 320-325
- (上接第 6032 页)
- [20] Zhou X, Ye F, Yin C, Zhuang Y, et al. The Interaction Between MiR-141 and lncRNA-H19 in Regulating Cell Proliferation and Migration in Gastric Cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1440-1452
- [21] Zhou X, Yin C, Dang Y, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11516
- [22] Lin CH, Chang CY, Lee KR, et al. Flavones inhibit breast cancer proliferation through the Akt/FOXO3a signaling pathway [J]. BMC Cancer, 2015, 15(16): 958