

· 论 著 ·

## 青蒿琥酯对 Tca8113 细胞的抑制作用及对 RECK 蛋白表达的影响\*

周铁军<sup>1</sup>, 向丽<sup>2</sup>, 李健<sup>1</sup>, 贾春霞<sup>1</sup>, 王云<sup>1</sup>, 龚莉<sup>1△</sup>

(泸州医学院: 1. 病理学教研室; 2. 病原生物学教研室, 四川 泸州 646000)

**摘要:**目的 探讨青蒿琥酯(ART)对 Tca8113 细胞的抑制作用及对 RECK 蛋白表达水平的影响。方法 将不同浓度的 ART 刺激体外培养的 Tca8113 细胞, MTT 法检测细胞增殖情况; 流式细胞术检测细胞凋亡及细胞周期情况; 划痕实验检测 ART 对细胞迁移能力的影响; 免疫细胞化学检测细胞 RECK 蛋白表达水平。结果 不同浓度 ART 作用 Tca8113 细胞后可抑制细胞增殖, 并能有效诱导细胞凋亡, 且均呈现时间、剂量依赖性; ART 能将 Tca8113 细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期; ART 可降低 Tca8113 细胞的迁移能力; 高浓度 ART 可上调 RECK 蛋白的表达水平。结论 ART 在体外对 Tca8113 细胞具有抑制作用; 其可能通过上调 RECK 蛋白表达水平抑制肿瘤的侵袭转移。

**关键词:**青蒿琥酯; Tca8113 细胞; RECK; 抑制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.23.003

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)23-2352-03

**Growth inhibition of Artesunate on Tca8113 cell and its influence on RECK expression\***Zhou Tiejun<sup>1</sup>, Xiang Li<sup>2</sup>, Li Jian<sup>1</sup>, Jia Chunxia<sup>1</sup>, Wang Yun<sup>1</sup>, Gong Li<sup>1△</sup>

(1. Department of Pathology; 2. Department of Pathogen Biology, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** Objective To study the growth inhibition effect of artesunate on Tca8113 cells and its influence on RECK expression in vitro. **Methods** Different concentration ART stimulated Tca8113 cells, tested cells proliferation by MTT assay, tested cells apoptosis and cell cycle by flow cytometry, wound healing test was used to measure the cells migration ability, RECK expression was detected by immunocytochemical methods. **Results** ART not only inhibited the proliferation but also induced apoptosis of Tca8113 cells, the two were all time- and dose-dependent. Cells cycle arrested at G<sub>0</sub> and G<sub>1</sub> phase. ART could depress the migration ability of Tca8113 cells. High-dose ART could up-regulate the RECK expression. **Conclusion** ART could inhibit proliferation of Tca8113 cells in vitro, and possibly depressed migration ability of cells by up-regulating RECK expression.

**Key words:** Artesunate; Tca8113 cells; RECK; inhibition

口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤之一, 由于其部位特殊且具有高侵袭、高转移性, 临床预后较差<sup>[1-2]</sup>。因此, 如何抑制 OSCC 细胞生长, 阻断其侵袭转移成为近年来 OSCC 治疗研究中的热点。RECK(reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs)基因是新近发现的肿瘤抑制基因。有研究表明中药可通过调节其蛋白的表达水平, 从而抑制肿瘤的增殖、凋亡及侵袭转移<sup>[3]</sup>。中药青蒿琥酯(artemisinin, ART)是新发现的对多种肿瘤细胞均有抑制作用的青蒿素衍生物, 具有较强的抗肿瘤作用。但 ART 是否也可通过调节 RECK 蛋白的表达水平抑制肿瘤尚未见报道。本实验旨在通过研究 ART 对口腔鳞癌 Tca8113 细胞的生长抑制作用及对 RECK 蛋白表达水平的影响, 探讨二者之间的关系。

**1 材料与方法**

**1.1 实验材料** 人口腔鳞癌 Tca8113 细胞(泸州医学院附属医院中心实验室惠赠); RPMI-1640 培养液(吉泰公司); 胎牛血清(北京元亨公司); MTT(Sigma 公司); Annexin V-FITC、RnaseA(美国 Beckman Coulter 公司); 兔抗人 RECK 单克隆抗体(Sigma 公司); ART(桂林南药股份有限公司, 批准文号: H109302345), 实验前用 5% NaHCO<sub>3</sub> 溶解配成浓度为 1 000 μg/mL 的母液, 再用生理盐水稀释至所需浓度。

**1.2 实验方法**

**1.2.1 细胞培养** 人口腔鳞癌 Tca8113 细胞培养于含 10%

胎牛血清的 RPMI-1640 培养液, 置 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱内培养。取对数生长期细胞用于实验。

**1.2.2 ART 对细胞增殖的影响** 将浓度为 2 × 10<sup>4</sup>/mL 的 Tca8113 细胞接种于 96 孔板内, 100 μL/孔, 置 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后, 加入不同浓度 ART 100 μL, 使其终浓度分别为 12.5、25、50、100、200 μg/mL, 以未加药物和加入 5% 的 NaHCO<sub>3</sub> 为对照组, 只加培养液未加细胞为空白组(每组设 8 个复孔)。培养 24、48、72 h 后, 小心吸去上清液, 加入 5 g/L 的 MTT, 20 μL/孔, 补足无血清培养液至 150 μL, 继续培养 4 h, 弃去上清液。加入 DMSO, 150 μL/孔, 振荡 10 min, 待孔内沉淀溶解完全后酶标仪检测, 波长 570 nm。抑制率 = (1 - 试验孔 OD/对照孔 OD) × 100%。同时以各孔 OD 值为纵坐标, 以药物处理时间为横坐标作生长曲线。

**1.2.3 ART 对 Tca8113 细胞凋亡及细胞周期的影响** 将浓度为 3.5 × 10<sup>5</sup>/mL 的 Tca8113 细胞接种于 6 孔板中, 1.8 mL/孔。待细胞贴壁后, 分别加入不同浓度 ART, 终浓度为 12.5、25、50、100、200 μg/mL, 以未加药物为阴性对照组, 每组设 6 个复孔, 置 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24、48、72 h 后, 0.25% 胰酶消化后制成细胞悬液。PBS 洗涤 2 次, 调整细胞浓度为 5 × 10<sup>6</sup>/mL 后分别加入 Annexin V-FITC 和 PI(检测凋亡), RnaseA 和 PI(检测细胞周期)混匀, 置冰上避光孵育 10 min, 每管加入 400 μL 缓冲液, 轻柔混匀, 流式细胞仪上机分析, 用 EXPO32 软件分析结果。

\* 基金项目: 四川省教育厅重点项目基金资助项目(08ZA151)。

△ 通讯作者, Tel: 13551666101; E-mail: scgongli@sina.com。

表 1 ART 对人口腔鳞癌 Tca8113 细胞增殖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	24 h		48 h		72 h	
	OD 值	抑制率(%)	OD 值	抑制率(%)	OD 值	抑制率(%)
对照组	0.463±0.002		0.556±0.007		0.612±0.004	
5%NaHCO <sub>3</sub> 组	0.460±0.003		0.558±0.006		0.610±0.002	
ART 组 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )						
12.5	0.441±0.003▲	4.08	0.499±0.004▲	9.23	0.569±0.004▲	11.00
25	0.424±0.003▲	8.39	0.479±0.003▲	12.84	0.539±0.004▲	14.94
50	0.413±0.004▲	11.43	0.454±0.005▲	18.26	0.500±0.004▲	20.24
100	0.382±0.008▲	16.49	0.413±0.005▲	25.74	0.432±0.005▲	29.34
200	0.364±0.005▲	21.72	0.371±0.005▲	33.25	0.333±0.004▲	45.47

▲:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

**1.2.4 体外划痕实验** 将浓度为  $3.5 \times 10^5/\text{mL}$  的 Tca8113 细胞接种于 6 孔培养板中。待细胞生长至 90% 融合时,用无菌 20  $\mu\text{L}$  的移液器枪头,在 6 孔培养板每孔的中央在纵轴方向划出一条创伤区域。PBS 液洗去的漂浮细胞,加入不同浓度的 ART,终浓度为 12.5、25、50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,以未加药物为阴性对照组,置于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱培养。在 0、24、48 h 分别于倒置相差显微镜下观察。每组 3 个复孔,实验重复 3 次。

**1.2.5 免疫细胞化学检测** 将浓度为  $3.5 \times 10^5/\text{mL}$  的 Tca8113 细胞接种于预置盖玻片的 6 孔培养板中,待细胞贴壁后,分别加入不同浓度 ART,终浓度为 12.5、25、50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,以未加药物为阴性对照组,作用 24、48、72 h 后,取出盖玻片,4% 中性甲醛固定,流水冲洗后 PBS 洗 2 次。过氧化氢孵育 20 min, PBS 冲洗后,滴加 100  $\mu\text{L}$  一抗 (1 : 100), 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱过夜,滴加二抗,室温孵育 30 min, DAB 显色,复染,盐酸乙醇褪色,梯度乙醇脱水后封片。RECK 阳性颗粒位于细胞浆,呈棕黄色。染色后的每张细胞爬片随机选取 5 帧图像,采用 Image-pro plus 6.0 图像分析系统,以  $\text{IOD}/(\text{N} * \text{area})$  值作为统计指标。

**1.2.6 统计学处理** 对所有数据以 SPSS11.5 统计软件进行分析处理。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用  $t$  检验;多组均数比较采用方差分析,组间多重比较采用 LSD 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 ART 对 Tca8113 细胞增殖的影响** MTT 结果显示,不同浓度 ART 对 Tca8113 细胞的增殖均有抑制作用,且随作用时间的延长、浓度的增加,其抑制作用越明显。同一时间段各浓度组细胞抑制率与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),同一浓度组不同时间段间细胞抑制率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),呈现时间、剂量依赖性(表 1)。

**2.2 生长曲线结果** 不同浓度 ART 作用 24 h 后,Tca8113 细胞的生长开始呈现不同程度抑制现象且呈明显的量效和时效关系,即随着浓度加大、处理时间的增加,细胞增殖减缓,特别是浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  在 72 h 时间段细胞数量锐减。见图 1。

**2.3 ART 对 Tca8113 细胞凋亡的影响** ART 作用于 Tca8113 细胞后能有效诱导其凋亡,并随着作用时间的延长、浓度的增加,凋亡细胞相应增加,同一时间段各浓度组细胞凋亡率与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且同一浓度组不同时间段间细胞凋亡率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),呈现时间、剂量依赖性。见表 2、图 2。

**2.4 ART 对 Tca8113 细胞周期的影响** 各浓度组 ART 作用

Tca8113 细胞 24、48、72 h 后细胞周期分布发生变化,主要表现为  $G_0/G_1$  期细胞比例增加,S 期、 $G_2/M$  期细胞比例减少,同一时间段各浓度组细胞  $G_0/G_1$  期比率与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3。

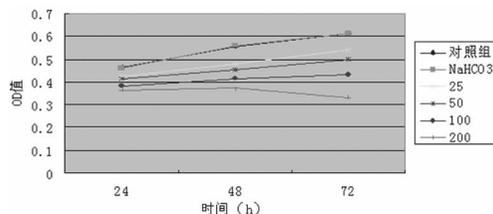


图 1 各浓度药物处理组及对照组细胞生长曲线

表 2 ART 对人口腔鳞癌 Tca8113 细胞凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	凋亡指数(%)		
	24 h	48 h	72 h
对照组	0.55±0.11	1.83±0.25	2.68±0.22
ART( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
12.5	1.67±0.17▲	2.36±0.22★	2.68±0.22■
25	2.60±0.22▲	4.04±0.29▲	9.00±0.40▲
50	3.38±0.09▲	14.63±0.30▲	23.79±0.70▲
100	9.71±0.18▲	30.88±0.53▲	37.86±0.49▲
200	18.97±0.17▲	63.20±0.32▲	83.43±0.44▲

★:  $P < 0.05$ ; ▲:  $P < 0.01$ ; ■:  $P > 0.05$ , 与对照组比较。

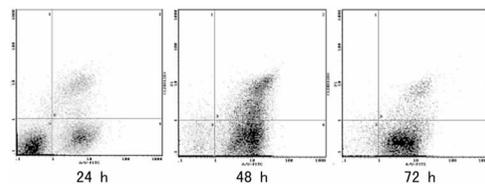


图 2 流式细胞仪检测 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Tca8113 细胞凋亡情况

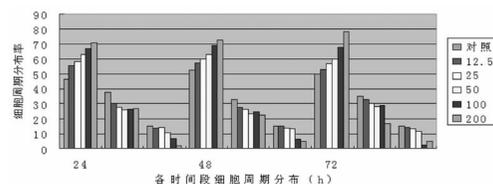


图 3 ART 对 Tca8113 细胞周期的影响 (%)

**2.5 ART 对 Tca8113 细胞迁移能力的影响** 不同浓度 ART 对 Tca8113 细胞干预 0、24、48 h 后发现,50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  L 3

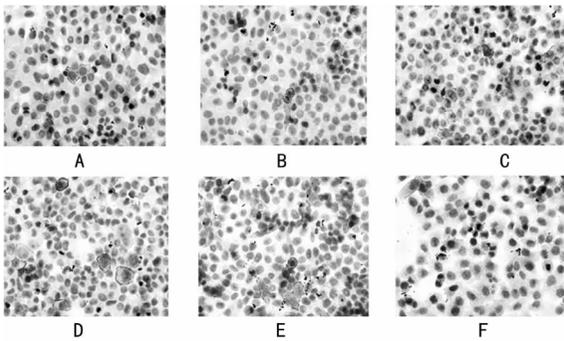
个浓度组对 Tca8113 细胞的迁移均有明显抑制作用,随着时间、剂量的增加略有增加,但时间、剂量依赖关系不明显。

**2.6 ART 对 Tca8113 细胞 RECK 蛋白表达水平的影响** 免疫细胞化学结果显示,ART 作用 24 h 后,随着药物浓度的增加,阳性表达细胞的平均光密度值呈逐渐增高的趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );ART 作用 48、72 h 后,RECK 蛋白阳性表达细胞的平均光密度值逐渐增高,各浓度组细胞平均光密度值与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );在不同时间段,12.5、25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  组 RECK 蛋白阳性表达细胞的平均光密度值与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而 50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  组随着时间的延长,RECK 蛋白阳性表达水平逐渐增高;各组平均光密度值与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3、图 4。

表 3 ART 对人口腔鳞癌 Tca8113 细胞 RECK 蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	IOD/(N * area)		
	24 h	48 h	72 h
对照组	0.29±0.09	0.30±0.02	0.30±0.08
ART( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
12.5	0.39±0.04■	0.39±0.07★	0.40±0.05★
25	0.41±0.02■	0.42±0.08★	0.42±0.05★
50	0.43±0.13■	0.65±0.03▲	0.72±0.03▲
100	0.44±0.11■	0.74±0.05▲	0.86±0.06▲
200	0.45±0.09★	0.84±0.04▲	0.96±0.02▲

★:  $P<0.05$ ; ▲:  $P<0.01$ ; ■:  $P>0.05$ , 与对照组比较。



A: 对照组 24 h; B: 对照组 48 h; C: 对照组 72 h; D: ART 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  24 h; E: ART 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  48 h; F: ART 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  72 h。

图 4 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ART 各时间段对 Tca8113 细胞 RECK 蛋白表达的影响( $\times 400$ )

### 3 讨论

化疗作为手术前后的辅助性治疗,既可使肿瘤缩小,利于手术切除,又可杀灭残余或转移的癌细胞,对防止肿瘤术后复发和转移具有重要意义。但化疗的耐药性及毒副作用常常导致治疗失败。因此,寻找高效低毒的抗肿瘤药物或者化疗增敏剂,对肿瘤治疗具有重要意义。ART 是从黄花蒿中提取出的青蒿素的衍生物,是一种高效、低毒且不易产生耐药性的新型抗疟疾药物<sup>[4]</sup>。现有的研究表明,ART 具有较强的抗肿瘤作用,在对多种肿瘤的体内外实验研究发现,ART 能选择性杀灭或抑制多种肿瘤细胞及实体瘤<sup>[5-8]</sup>,对肿瘤细胞有明显细胞毒性作用,而对正常组织或细胞毒性较弱,但其抗肿瘤机制尚未明了。

肿瘤细胞无限增殖及凋亡失衡是肿瘤发生、发展过程中非常重要的因素。细胞凋亡功能的丧失或者受到抑制是肿瘤发

生或肿瘤在治疗过程中产生耐药性的原因之一。因此,在肿瘤的治疗中,是否抑制肿瘤细胞增殖及选择性诱导肿瘤细胞凋亡是其治疗成败的关键。本实验表明,不同浓度的 ART 对 Tca8113 细胞的增殖均有抑制作用,并能有效诱导细胞凋亡,且随着时间的延长、浓度增高而更加明显,均呈现时间、剂量依赖性。提示 ART 可能通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡或者调控细胞凋亡信号通路来抑制口腔鳞癌 Tca8113 细胞的生长。同时,对细胞周期分布的研究发现不同浓度的 ART 作用 Tca8113 细胞后均能使  $G_0/G_1$  期细胞比例增加, S 期、 $G_2/M$  期细胞比例减少。说明 ART 能够干扰 Tca8113 细胞从  $G_1$  期向 S 期或  $G_2$  期向 M 期过渡,影响 DNA 的合成或者影响 DNA 在染色体分离前得到修复,从而影响 Tca8113 细胞分裂增殖的速度,抑制肿瘤的生长。

侵袭和早期转移是口腔鳞癌的特征之一,与患者的临床预后密切相关。肿瘤侵袭转移是一个复杂的、多步骤的过程,对基底膜的破坏和对细胞外基质(ECM)的降解是其中关键的一步<sup>[9]</sup>。RECK 基因是新发现的基质金属蛋白酶(MMPs)抑制剂,编码大约 110 kD 的跨膜蛋白,在正常组织和非肿瘤细胞系中表达,而在多种肿瘤细胞系及肿瘤组织中,其表达明显下调<sup>[10]</sup>。现有的研究表明,多种癌基因均可通过下调 RECK 基因的表达来促进肿瘤的侵袭转移,推测其可能是多种癌基因的一个负向调节靶点<sup>[11]</sup>。Dong 等<sup>[12]</sup>对成神经性肿瘤的研究也发现 RECK 蛋白的阳性表达与 MMP-14 的阳性表达呈负相关,提示提高 RECK 基因的表达,有利于降低 MMPs 的表达,维持 ECM 的稳定,从而保持血管及周围组织的完整性,抑制肿瘤的侵袭转移。本研究表明,ART 作用 Tca8113 细胞后,随着作用时间和浓度的增加,RECK 的表达逐渐增高,特别是高浓度 50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  组 ART 作用 48、72 h 后尤为明显。同时划痕实验也表明不同浓度 ART 对 Tca8113 细胞的迁移均有明显的抑制作用,说明 ART 可能通过上调 RECK 基因的表达来抑制 Tca8113 细胞的侵袭转移。

总之,ART 可能通过直接抑制口腔鳞癌 Tca8113 细胞的生长或诱导细胞凋亡,使细胞周期阻滞从而发挥其抗肿瘤作用;同时通过上调抑癌基因 RECK 的表达,抑制 Tca8113 的侵袭转移。但其具体的作用机制、与现有的化疗药物有无交叉反应以及对化疗是否起到增敏作用等都有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Petersen PE. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of who global oral programme[J]. Community Dent Oral Epidemiol, 2003, 31(Suppl): 3-23.
- [2] Jiang L, Yang HS, Wang Z, et al. ORAOV1-A correlates with poor differentiation in oral cancer[J]. J Dental Res, 2009, 88: 433-438.
- [3] 毛振江, 李国庆, 黄靓, 等. EGCG 对胃癌细胞增殖以及 RECK 基因表达的影响[J]. 当代医学, 2010, 16(4): 41-42.
- [4] 何荣荣, 周怀君, 胡娅莉, 等. 青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞体外的抑制作用[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(3): 309-311.
- [5] Hou JM, Wang D, Zhang RW, et al. Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: in vitro and in vivo activity, chemosensitization, (下转第 2357 页)

平明显下降,两组比较差异有统计学意义。提示柴芪承气汤能改善肠黏膜血供,缓解缺血缺氧状态,降低肠黏膜通透性,改善肠屏障功能,从而减少细菌移位的发生,表明中西医结合治疗的确优于单纯西医疗。DAO 是哺乳动物肠黏膜上绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶,以空、回肠活性最高,肠屏障破坏后 DAO 释放入血出现升高<sup>[1]</sup>。DAO 作为肠黏膜通透性的指标,在一定程度上反应肠屏障功能的破坏情况,目前应用广泛<sup>[7,14-15]</sup>。本研究显示,治疗组 DAO 水平无明显变化而对照组治疗后升高,与尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水平变化趋势不一致,其原因可能是 DAO 释放速度超过肠黏膜的修复速度,导致对照组患者肠屏障功能虽有好转,但短期内 DAO 水平出现升高的趋势。对照组治疗后 3~7 d 没有出现升高趋势,提示拐点可能已经出现,延长观察时间可能出现与尿 LAC/MAN 比值和血 ET 水平变化相似的下降趋势;治疗组治疗前、后 DAO 水平无明显变化,但治疗后 7 d DAO 水平明显低于对照组,表明柴芪承气汤能够促进肠黏膜的迅速修复,超过 DAO 释放速度,从而导致治疗组 DAO 水平相对于对照组出现明显下降,这与 Ruan 等<sup>[7]</sup>的报道一致。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 620-620.

[2] 储建坤, 茹秀丽, 杨涛, 等. 乳果糖联合培菲康对肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能及炎性细胞因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(4): 270-272.

[3] Mercado MA, Orozco H, Chan C, et al. Surgical treatment of non-cirrhotic presinusoidal portal hypertension [J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(60): 1757-1760.

[4] 黄宏春, 王秀敏, 王永亮, 等. 乳果糖对肝硬化自发性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国临床医学, 2009, 16(3): 372-373.

[5] 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 等. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(31): 3561-3565.

[6] 黄晓曦, 王兴鹏, 吴恺, 等. 肠屏障功能障碍临床评估指标建立的初步研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 28(8): 519-522.

[7] Ruan P, Gong ZJ, Zhang QR. Changes of plasma D(-)-lactate, diamine oxidase and endotoxin in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004, 3(1): 58-61.

[8] Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(4): 439-446.

[9] Choi Y, Jeon WK, Hwang SJ, et al. The role of the gut barrier function in the pathophysiology of viral liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(109): 1244-1247.

[10] Cesaro C, Tiso A, Del Prete A, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases [J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(6): 431-438.

[11] Palma P, Mihaljevic N, Hasenberg T, et al. Intestinal barrier dysfunction in developing liver cirrhosis: An in vivo analysis of bacterial translocation[J]. Hepatol Res, 2007, 37(1): 6-12.

[12] 李清. 大黄对重症急性胰腺炎患者血清 C 反应蛋白和细胞间黏附分子-1 的影响[J]. 实用临床医学, 2010, 11(8): 18-22.

[13] 刘远梅, 胡月光, 孙有成. 黄芪对幼兔肠缺血-再灌注肠黏膜屏障的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(23): 1617-1618.

[14] Zhang J, Yuan C, Hua G, et al. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(10): 706-715.

[15] Song HY, Jiang CH, Yang JR, et al. The change of intestinal mucosa barrier in chronic severe hepatitis B patients and clinical intervention[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2009, 17(10): 754-758.

(收稿日期: 2011-11-29 修回日期: 2012-01-06)

(上接第 2354 页)

and mechanisms of action[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 5519-5530.

[6] 杜幼芹, 肖长义. 青蒿琥酯对小鼠宫颈癌实体瘤和腹水瘤抑制作用的研究[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(6): 64-66.

[7] Sertel S, Eichhorn T, Simon CH, et al. Pharmacogenomic identification of c-Myc/Max-regulated genes associated with cytotoxicity of artesunate towards human colon, ovarian and lung cancer cell lines[J]. Molecules, 2010, 15(4): 2886-2910.

[8] 周天贵, 周承贵, 袁红纲, 等. 青蒿琥酯和 TRAIL 对前列腺癌细胞凋亡诱导作用的实验研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(6): 663-665.

[9] 孙根林. 基质金属蛋白酶与肿瘤关系研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2982-2985.

[10] Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, et al. Regulation of ma-

trix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(22): 13221-13226.

[11] Miki T, Takegami Y, Okawa K, et al. The reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) interacts with membrane type 1 matrix metalloproteinase and CD13/aminopeptidase N and modulates their endocytic pathways[J]. J Biol Chem, 2007, 282(16): 12341-12352.

[12] Dong Q, Yu D, Yang CM, et al. Expression of the reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs and matrix metalloproteinase-14 in neuroblastoma and the role in tumour metastasis[J]. Int J Exp Pathol, 2010, 91(4): 368-373.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2012-01-06)