

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.005

红景天苷对小鼠宫颈癌移植瘤中 *Eag1* 表达的影响和意义\*章丽霞,王涛,牛彩琴<sup>△</sup>  
(川北医学院,四川南充 637000)

**[摘要]** **目的** 检测红景天苷对小鼠宫颈癌移植瘤中 *Eag1* 表达情况的影响及其意义。**方法** 建立小鼠宫颈癌 U14 细胞皮下移植瘤模型,将 40 只雌性昆明小鼠分为移植瘤组、顺铂组、红景天苷组和顺铂、红景天苷联合组,每天用游标卡尺测量肿块大小,采用电子天平称量瘤质量并计算抑瘤率,采用免疫组织化学法证实移植瘤为未分化鳞癌,取移植瘤组的瘤旁组织为对照组。采用 RT-PCR 和 Western blot 检测各组小鼠宫颈癌移植瘤中 *Eag1* mRNA 和蛋白的表达水平。**结果** 皮下注射宫颈癌 U14 细胞建立昆明小鼠皮下移植瘤模型成瘤率 100%。顺铂组、红景天苷组及联合组移植瘤的体积及瘤质量均低于移植瘤组,联合组移植瘤的体积及瘤质量明显低于顺铂组和红景天苷组( $P<0.05$ );移植瘤组、顺铂组、联合组 *Eag1* mRNA 和蛋白表达明显高于对照组,顺铂组、红景天苷组、联合组 *Eag1* mRNA 和蛋白表达均低于移植瘤组,联合组 *Eag1* 表达水平低于顺铂组和红景天苷组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 红景天苷能抑制小鼠宫颈癌移植瘤的生长及 *Eag1* 表达,与顺铂联用效果更为显著。

**[关键词]** 宫颈肿瘤;红景天苷;小鼠,裸**[中图法分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3470-03Effect and significance of salidroside on *Eag1* expression in mouse cervical cancer xenograft\*Zhang Lixia, Wang Tao, Niu Caiqin<sup>△</sup>

(North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect and significance of salidroside on *Eag1* expression in mouse cervical cancer xenograft. **Methods** The mouse subcutaneous xenograft model of cervical cancer U14 cells was established. Forty female Kunming mice were divided into 4 groups according to the random principle, the xenograft group, cisplatin group, salidroside group and cisplatin combined salidroside group. Then the mass size was measured by using the vernier caliper everyday. The xenograft tumor weight was measured by using the electronic scale and the tumor inhibiting rate was calculated. The immunohistochemistry method was adopted to verify that the xenograft tumor was undifferentiated squamous cell carcinoma. The tumor surrounding tissue in the xenograft group was taken as the control group. RT-PCR and Western blot were adopted to detect the expression levels of *Eag1* mRNA and protein in mouse cervical cancer xenografts in each group. **Results** Kunming mice xenograft tumor model was established by subcutaneous injection of cervical cancer U14 cells, the tumor formation rate was 100%. The tumor volume and tumor weight in the cisplatin group, salidroside group and combined group were lower than those in the xenograft group, the xenograft tumor volume and tumor weight in the combined xenograft group were significantly lower than those in the cisplatin group and salidroside group ( $P<0.05$ ); the expressions of *Eag1* mRNA and protein in the xenograft group, cisplatin group and combined group were significantly higher than those in the control group, while which in the cisplatin group, salidroside group and cisplatin combined salidroside group were significantly lower than those in the xenograft group, the *Eag1* expression level in the combined group was lower than that in the cisplatin group and salidroside group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Salidroside can inhibit the growth of cervical cancer xenograft and *Eag1* expression, and the effect in the combined use with cisplatin is more significant.

**[Key words]** uterine cervical neoplasms; salidroside; mice, nude

红景天是一种具有广泛的药理作用的天然中草药植物,其主要有效成分是红景天苷。红景天苷对体外培养人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞<sup>[1]</sup>、肺癌 SPC-A-1 细胞<sup>[2]</sup>、肝癌 HepG-2 细胞<sup>[3]</sup>等有一定的抑制作用,动物实验也证实红景天苷具有抑制体内移植瘤如人胃癌瘤 BGC-823 荷瘤小鼠<sup>[4]</sup>和 Lewis 肺癌荷瘤小鼠移植瘤的生长、提高小鼠生存期的作用<sup>[5]</sup>。本研究采用顺铂、红景天苷及二者联合对小鼠宫颈癌移植瘤进行干预,观察移植瘤的生长及 *Eag1* 的表达情况,为红景天苷应用于临床治疗宫颈癌进行初步研究,现将结果报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 实验动物采用健康 6~8 周龄雌性昆明小鼠 40 只,体质量(27±3)g,购自川北医学院实验动物中心;小鼠宫颈癌 U14 细胞由川北医学院影像研究所惠赠;红景天苷购自上海源叶生物科技有限公司,纯度 HHPLC=98%,规格 20 mg/支;顺铂注射液由云南个旧生物有限公司生产,批号 130802;RPMI-1640 培养液、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;*Eag1* 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司;即用型 CK5/6 鼠抗人单克隆抗体、即用型 P63 鼠抗人单克隆抗体、即用型非生物素免疫组

织化学检测试剂盒、枸橼酸修复液购自福州迈新生物技术开发有限公司;β-actin(BA2305)、增强型 RIPA 裂解液、苯甲基磺酰氟(PMSF)、超敏 ECL 化学发光即用型底物购自武汉博士德生物工程有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)试剂盒购自碧云天生物技术研究所;Trizol、TaKaRa 逆转录试剂盒及 PCR 试剂盒购自大连宝生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠宫颈癌移植瘤模型的建立及分组 U14 细胞用含有 10%胎牛血清 RPMI-1640 培养液,在 37 °C,5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱中培养传代。将对数生长期的 U14 细胞离心后用生理盐水以适当比例稀释成 1×10<sup>6</sup> 个/mL 的细胞悬液,取 0.5 mL 注入 3 只小鼠腹腔。饲养 4~7 d 可见小鼠腹部膨隆略成蛙腹状,形成 U14 腹腔积液瘤小鼠。抽取乳糜色腹腔积液,稀释细胞浓度至 1×10<sup>6</sup> 个/mL,乙醇擦拭接种小鼠左前肢腋下靠后背部位皮肤,吸取 0.2 mL 细胞悬液皮下注射,3~4 d 后,在注射部位可触及米粒至绿豆大结节,苏木精-伊红(HE)染色和免疫组织化学(p63、CK5/6)证实结节为未分化鳞癌,即造模成功。接种后第 7 天(成瘤第 4 天)随机分为 4 组,每组 10 只,顺铂组每只隔天腹腔注射 3 mg/kg<sup>[9]</sup> 的顺铂,连续注射 7 次;红景天苷组每天腹腔注射 960 mg/kg<sup>[4]</sup> 的红景天苷,连续注射 12 次;顺铂、红景天苷联合组(简称联合组)给予红景天苷 960 mg/kg 腹腔注射(每日 1 次)+ 顺铂 3 mg/kg 腹腔注射(隔日 1 次);移植瘤组隔天腹腔注射无菌生理盐水 0.2 mL;对照组为移植瘤组肿瘤旁组织。每日同一时间观察小鼠的体质量、精神、活动量等情况,用游标卡尺测量移植瘤大小。

1.2.2 移植瘤体积及质量测定 造模成功的小鼠给予不同处理结束后 2 d,颈椎脱臼处死小鼠,剥离肿瘤组织,用游标卡尺测量移植瘤最长径与最短径,计算肿瘤体积,肿瘤体积=1/2×最长径×最短径<sup>2</sup>;用电子天平称量瘤质量并计算抑瘤率,抑瘤率=(移植瘤组平均瘤质量-实验组平均瘤质量)/移植瘤组平均瘤质量×100%。

1.2.3 免疫组织化学法 将移植瘤蜡块组织 3 μm 连续切片 4 张,脱蜡水化,1 张做 HE 染色,其余 3 张以 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消除内源性过氧化物酶活性,磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 min×3 次,0.01 mmol/L pH 6.0 枸橼酸钠缓冲液高压修复抗原 3 min,冷却后 PBS 洗 3 min×3 次,滴加即用型一抗 p63、CK5/6 和代替一抗的 PBS,4 °C 冰箱过夜。再按照即用型非生物素免疫组织化学检测试剂盒说明书操作。

1.2.4 RT-PCR 法 按 Trizol 总 RNA 抽提试剂盒说明提取小鼠宫颈癌移植瘤组织总 RNA。紫外分光光度仪测定其浓度后,按 TaKaRa 逆转录试剂盒说明获得 cDNA。运用 Primer 5.0 软件设计引物,Eag1 及内参照 β-actin 基因的引物见表 1。PCR 反应条件为:94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 30 s,54 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,35 个循环(内参照 β-actin 基因 30 个循环);72 °C 延伸 10 min,以 2% 琼脂糖凝胶电泳显示 PCR 结果。用 Image Lab 软件对条带进行吸光度扫描分析,以相应目的条带吸光度值与 β-actin 条带吸光度值的比值进行半定量分析。

表 1 Eag1、β-actin RT-PCR 引物序列

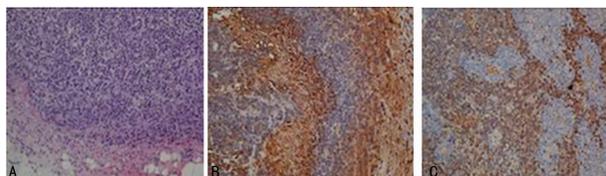
基因	引物序列	位置(bp)	长度(bp)
Eag1	F:5'-GTTGAAAAGGTTCCGCCAGACC-3'	238~258	160
	R:5'-TGTCGCTGAAAGTGCAAAGGA-3'	397~377	
β-actin	F:5'-GGCTGTATTCCCTCCATCG-3'	84~103	154
	R:5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3'	237~216	

1.2.5 Western blot 法 取移植瘤组织及肿瘤旁组织 100 mg 剪碎,加入 1 mL 蛋白裂解液匀浆后,移至 EP 管置于 4 °C 继续裂解 2~3 h,4 °C 12 000 r/m 离心 15 min 后去上清液,提取组织总蛋白。用 BCA 法测定蛋白浓度。上清液与上样缓冲液 4 : 1 混合,100 °C 变性 5 min,每孔上样 40 μg,8% SDS-PAGE 凝胶电泳,恒压 95 V 分离样品;200 mA 转膜 100 min;用 5% 脱脂奶粉/TBST 在室温封闭 1 h;加一抗稀释液 Eag1(1 : 1 000)、β-actin(1 : 2 000)4 °C 过夜。TBST 洗膜 5 min×3 次,二抗(1 : 3 000)室温孵育 2~3 h,TBST 洗膜 5 min×3 次,ECL 发光。使用 Image Lab 软件分析目的蛋白的灰度值,通过目的蛋白 Eag1 与 β-actin 内参照灰度值对比,得出相对表达量。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析(SNK 法),以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠宫颈癌移植瘤的确立 HE 染色切片经本院病理科专家阅片,结合免疫组织化学检测 p63 与 CK5/6 均为阳性表达,证实肿块为宫颈未分化鳞癌(图 1)。



A:移植瘤 HE 染色;B:宫颈癌移植瘤组织 p63 表达;C:宫颈癌移植瘤组织 CK5/6 表达

图 1 宫颈癌移植瘤组织染色

2.2 各干预组对小鼠宫颈癌移植瘤抑制作用 干预后,顺铂组、红景天苷组和联合组的肿瘤体积比移植瘤组小,以联合组的体积最小,差异有统计学意义(P<0.05),见图 2。

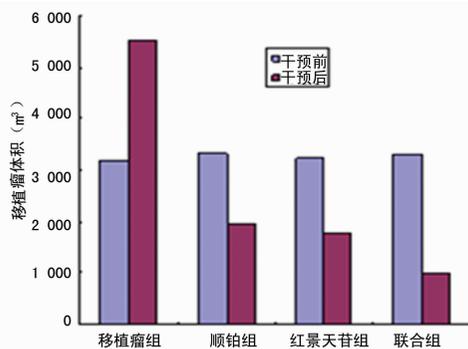


图 2 各组小鼠宫颈癌移植瘤体积变化情况

干预结束 2 d 后处死小鼠,由表 2 可见各干预组的移植瘤瘤质量小于移植瘤组,联合组的小鼠移植瘤的瘤质量最小(P<0.05),联合组的抑瘤率最高。

表 2 各干预组移植瘤的质量及抑瘤率

组别	瘤质量( $\bar{x} \pm s$ ,g)	抑瘤率(%)
移植瘤组	3.85±1.25	—
顺铂组	2.02±0.98	47.53
红景天苷组	1.84±0.75	52.21
联合组	1.13±0.49	71.73

2.3 各组 Eag1 mRNA 的表达 各组组织中的 Eag1 mRNA 的平均灰度值经 SNK 法单因素分析,差异有统计学意义(P<

0.01), 移植瘤组 *Eag1* mRNA 表达高于对照组, 各干预组中的 *Eag1* mRNA 表达低于移植瘤组, 联合组中的 *Eag1* mRNA 表达最低, 见图 3A、表 3。

**2.4 各组 *Eag1* 蛋白表达** 以  $\beta$ -actin 为内参, 由图 3B 可见各组均可见 *Eag1* 特异性的蛋白条带, 各组组织中的 *Eag1* 蛋白的平均灰度值经 SNK 法单因素分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 移植瘤组 *Eag1* 表达高于对照组, 各干预组中的 *Eag1* 表达低于移植瘤组, 联合组 *Eag1* 表达最低, 见图 3B、表 3。

表 3 各组的 *Eag1* mRNA 和 *Eag1* 蛋白的表达 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	<i>Eag1</i> mRNA	<i>Eag1</i> 蛋白
对照组	0.005±0.001	0.006±0.001
移植瘤组	0.860±0.079	0.838±0.098
顺铂组	0.530±0.109	0.505±0.047
红景天苷组	0.470±0.069	0.418±0.103
联合组	0.210±0.066	0.262±0.058

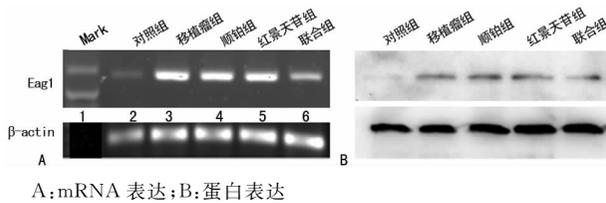


图 3 各组 *Eag1* 蛋白表达

### 3 讨论

随着宫颈癌普查、普治项目的开展, 宫颈癌的发病率和病死率持续下降, 但年轻女性宫颈癌的发病率却明显上升。宫颈癌的主要治疗方法是放化疗配合手术切除, 经过手术治疗或者放疗后超过 35% 的局部晚期宫颈癌患者发展为持续性、复发、转移性宫颈癌, 铂类为基础的药物治疗依然是治疗的金标准<sup>[6]</sup>。但由于其不良反应及毒副作用限制了临床的药物剂量, 寻找抑制并消灭肿瘤细胞的化疗辅助药物, 成为近年来治疗肿瘤的新途径。

红景天是一种具有广泛药理作用的天然中草药植物, 其主要有效成分是红景天苷。红景天苷是红景天属植物的主要活性成分, 具有抗癌、抗细胞凋亡、抗疲劳、抗缺氧作用及对心、脑具有保护作用<sup>[7]</sup>。红景天苷对细胞的毒副作用是通过调节周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases 4, CDK4)-cyclin D1 途径抑制  $G_1$  期, 或者通过调节 CDK2-cyclin B1 途径抑制  $G_2$  期<sup>[8]</sup>。研究显示, 红景天苷处理过的肝癌细胞在  $G_0/G_1$  期百分数明显增加, S 期和  $G_2/M$  期细胞减少, 表明在  $G_0/G_1$  期阻断肿瘤生长。本研究建立小鼠宫颈癌 U14 细胞皮下移植瘤模型, 通过对移植瘤组织进行 HE 染色和免疫组织化学检测 p63、CK5/6, 证实肿块为宫颈未分化鳞癌, 实验发现顺铂组、红景天苷组和联合组移植瘤的体积都比移植瘤组小, 以联合组的最小, 证实了红景天苷能抑制移植瘤生长, 并且和顺铂联合使用抑制肿瘤效果更好。

*Eag1* 是钾离子通道蛋白的成员, 在 RNA 水平 *Eag1* 主要存在于正常脑组织中, 少量表达于成肌细胞、胎盘、睾丸和肾上腺中<sup>[9-12]</sup>。*Eag1* 通道有助于控制神经元兴奋性<sup>[13]</sup>。研究发现

*Eag1* 在超过 75% 的非中枢神经肿瘤中大量表达, 如口腔鳞癌、乳腺癌、肝癌、前列腺癌等<sup>[14-17]</sup>。已有研究表明 *Eag1* 蛋白随着宫颈病变的程度的加重表达逐渐增强, 并与宫颈癌的临床分期、淋巴结是否转移密切相关。提示 *Eag1* 的表达在宫颈癌发生、发展过程中起十分重要的作用<sup>[18]</sup>。本实验采用 RT-PCR 和 Western blot 对移植瘤中 *Eag1* 的表达情况进行检测显示: 宫颈癌移植瘤组织中的 *Eag1* 表达明显高于瘤旁组织 ( $P < 0.01$ )。可能与 *Eag1* 通道由 PRB/E2F1 通路的转录水平调控促进肿瘤细胞增殖和肿瘤生长, 由 HPV-E7 肿瘤蛋白抑制 E2F1 转录因子使 *Eag1* 表达增加有关。在癌细胞和非转化细胞增殖过程中, E2F1 转录因子与 *Eag1* 启动子在 (或接近)  $G_2/M$  期直接结合使 *Eag1* 瞬时表达, 通过磷酸化 CDK1 (Y15) 和持续的 pRb 磷酸化显示在癌细胞和非转化细胞中缺乏 *Eag1* 可延长  $G_2/M$  期, 因此, *Eag1* 表达耦合到细胞周期进展, 促进正常和肿瘤细胞中的  $G_2/M$  进展<sup>[19]</sup> 以及与预后不良相关。*Eag1* 的表达与肿瘤治疗密切相关, 有望成为肿瘤靶向治疗的靶点。也有研究发现放疗前宫颈癌中 *Eag1* 的阳性表达率高于放疗后。本实验结果显示: 顺铂组、红景天苷组和联合组组织中 *Eag1* 表达均低于移植瘤组 ( $P < 0.05$ )。证实 *Eag1* 的表达与肿瘤治疗密切相关。联合组中 *Eag1* 表达均低于顺铂组和红景天苷组, 提示红景天苷可以辅助化疗宫颈癌。

综上所述, *Eag1* 在宫颈癌的发生、发展过程中起着重要的作用, 是宫颈癌的标志物之一, 也是一个预后因子或作为各种类型癌症治疗靶点。红景天苷可通过抑制宫颈癌中 *Eag1* 这个治疗靶点的表达辅助化疗, 为红景天苷的开发利用提供了理论依据和肿瘤的治疗提供了新思路。

### 参考文献

- [1] 龚舒, 段承刚, 陶忠桦, 等. 红景天苷对人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞功能的作用[J]. 泸州医学院学报, 2016, 39(2): 118-123.
- [2] 盛辉, 苑春莉, 李洋. 红景天对体外培养肺腺癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(6): 936-937.
- [3] 吕红梅, 张庆江. 红景天苷对人肝癌 HepG-2 细胞 MMP-1 的表达及黏附能力的影响[J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 65-66.
- [4] 覃华, 杜小燕, 韩燕, 等. 红景天苷对荷瘤小鼠抗肿瘤活性和免疫功能的研究[J]. 科学技术与工程, 2011, 11(28): 6811-6814.
- [5] 张敏, 赵亚玲, 孙芳云. 红景天提取物对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤中  $CD4^+ CD25^+ Treg$  的抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(4): 444-448.
- [6] 陈颖, 茅蕾蕾, 胡碧原, 等. 银杏外科皮提取物联合顺铂对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤增效减毒作用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(13): 1569-1573.
- [7] 韩雪娇, 郭娜, 朱美宣, 等. 红景天苷药理作用及其作用机制研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 171-175.
- [8] Hu X, Lin S, Yu D, et al. A preliminary study: the anti-proliferation effect of salidroside on different human cancer cell lines[J]. Cell Biol Toxicol, 2010, 26(6): 499-507.
- [9] Díaz L, Ceja-Ochoa I, Restrepo-Angulo I, et al. Estrogens and human papilloma virus oncogenes (下转第 3476 页)

皮可以促使 Th2 细胞因子表达增加<sup>[10]</sup>,这些细胞因子对成熟嗜酸细胞具有趋化和激活作用,直接参与了哮喘的发病和气道炎症的形成<sup>[11-12]</sup>。本研究发现 X1 组的病理改变轻,无肺大泡、气道上皮未增厚,说明清气化痰汤的治疗作用不仅是抑制嗜酸细胞等炎症介质的释放还在维护气道上皮的完整性、调节免疫方面有积极作用。X2 组小鼠肺组织病理示炎症较 X1、TRE 组轻,肺泡结构完整,肺间质仅见少量淋巴细胞和嗜酸细胞浸润。说明清气化痰汤在减轻小鼠肺组织炎症浸润方面疗效与激素相似,并且在与激素联合使用时能明显修复肺组织的病理损伤。

通过研究证实,清气化痰汤治疗哮喘、减轻咳嗽痰鸣症状的作用机制是抑制炎症介质的释放,减少肺组织中炎性渗出,减轻肺组织损伤。但清气化痰汤与激素联合使用能更好地保护肺组织的机制,需要进一步实验研究。

### 参考文献

- [1] Hirota JA, Haekett TL, Inlman MD, et al. Modeling asthma in mice: what have we learned about the airway epithelium[J]. *Am J Res Cell*, 2011, 44(4): 431-438.
- [2] Akinbani IJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence health care use, and mortality: United States, 2005—2009 [J]. *Natl Health Stat Report*, 2011, 12(32): 1-14.
- [3] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735.
- [4] Weltman K. Cytokines; regulators of eosinophilic inflammation[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2000, 21(4): 203.
- [5] 喻强强, 薛汉荣, 余建玮, 等. 疏利气机、涤痰行瘀方(薷哮汤)对哮喘炎症白三烯通道干预作用初探[J]. *中医药通报*, 2016, 15(3): 44-46.
- [6] Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma[J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(4): 148-152.
- [7] Peng T, Hao I, Madri JA, et al. Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1590-1600.
- [8] Draper DW, Gowdy KM, Madenspacher JH, et al. ATP binding cassette transporter G<sub>1</sub> deletion induces IL-17-dependent dysregulation of pulmonary adaptive immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5327-5336.
- [9] Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma [J]. *Current Opinion Pharmacol*, 2010, 10(3): 236-245.
- [10] Bulek K, Swaidani S, Aronica M, et al. Epithelium; the interplay between innate and Th2 immunity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(3): 257-268.
- [11] Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(3): 1003-1010.
- [12] Kim HO, Cho SI, Kim JH, et al. Food hypersensitivity in patients with childhood atopic dermatitis in Korea [J]. *Ann Dermatol*, 2013, 25(2): 196-202.
- [13] Liu X, Yu C, He P, et al. Expression of Eag1 channel associated with the aggressive clinicopathological features and subtype of breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15093-15099.
- [14] Hemmerlein B, Weseloh M, Mello QF, et al. Overexpression of Eag1 potassium channels in clinical tumours [J]. *Mol Cancer*, 2006, 5(1): 41.
- [15] Occhiodoro T, Bernheim L, Liu H, et al. Cloning of a human ether-a-go-go potassium channel expressed in myoblasts at the onset of fusion [J]. *FEBS Lett*, 1998, 434(1/2): 177-182.
- [16] Chávez-López MG, Zúiga-García V, Pérez-Carreón JI, et al. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma [J]. *Biologics*, 2016, 10(1): 139-148.
- [17] Pardo A, Del Camino D, Sánchez A, et al. Oncogenic potential of Eag K<sup>+</sup> channels [J]. *EMBO J*, 1999, 18(20): 5540-5547.
- [18] 郑轶群, 李志坚, 高新, 等. Eag1 钾通道在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(3): 205-209.
- [19] Bijlenga P, Occhiodoro T, Liu H, et al. An ether-a-go-go K<sup>+</sup> current, Ih-eag, contributes to the hyperpolarization of human fusion-competent myoblasts [J]. *J Physiol*, 1998, 512(Pt 2): 317-323.
- [20] 刘邦, 刘钧, 蹇顺海, 等. Eag1 钾离子通道, HIF-1 $\alpha$  以及 VEGF 在子宫颈癌中的表达及其临床意义 [J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(1): 57-62.
- [21] 杨柳, 宋萍萍, 黎春晖, 等. Eag1 在大鼠口腔舌黏膜癌变过程中的表达 [J]. *泸州医学院学报*, 2014, 37(6): 553-556.
- [22] Urrago D, Movsisyan N, Ufartes R, et al. Periodic expression of kv10.1 driven by pRb/E2F1 contributes to G<sub>2</sub>/M progression of cancer and non-transformed cells [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(6): 799-811.

(收稿日期: 2016-12-18 修回日期: 2017-06-06)

(上接第 3472 页)

regulate human ether-a-go-go-1 potassium channel expression [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3300-3307.

- [10] Hemmerlein B, Weseloh M, Mello QF, et al. Overexpression of Eag1 potassium channels in clinical tumours [J]. *Mol Cancer*, 2006, 5(1): 41.
- [11] Occhiodoro T, Bernheim L, Liu H, et al. Cloning of a human ether-a-go-go potassium channel expressed in myoblasts at the onset of fusion [J]. *FEBS Lett*, 1998, 434(1/2): 177-182.
- [12] Pardo A, Del Camino D, Sánchez A, et al. Oncogenic potential of Eag K<sup>+</sup> channels [J]. *EMBO J*, 1999, 18(20): 5540-5547.
- [13] Bijlenga P, Occhiodoro T, Liu H, et al. An ether-a-go-go K<sup>+</sup> current, Ih-eag, contributes to the hyperpolarization of human fusion-competent myoblasts [J]. *J Physiol*, 1998, 512(Pt 2): 317-323.
- [14] 杨柳, 宋萍萍, 黎春晖, 等. Eag1 在大鼠口腔舌黏膜癌变过程中的表达 [J]. *泸州医学院学报*, 2014, 37(6): 553-556.
- [15] Liu X, Yu C, He P, et al. Expression of Eag1 channel associated with the aggressive clinicopathological features and subtype of breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15093-15099.
- [16] Chávez-López MG, Zúiga-García V, Pérez-Carreón JI, et al. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma [J]. *Biologics*, 2016, 10(1): 139-148.
- [17] 郑轶群, 李志坚, 高新, 等. Eag1 钾通道在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. *中华男科学杂志*, 2013, 19(3): 205-209.
- [18] 刘邦, 刘钧, 蹇顺海, 等. Eag1 钾离子通道, HIF-1 $\alpha$  以及 VEGF 在子宫颈癌中的表达及其临床意义 [J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(1): 57-62.
- [19] Urrago D, Movsisyan N, Ufartes R, et al. Periodic expression of kv10.1 driven by pRb/E2F1 contributes to G<sub>2</sub>/M progression of cancer and non-transformed cells [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(6): 799-811.

(收稿日期: 2016-12-19 修回日期: 2017-06-07)