

· 论 著 ·

姜黄素增强 5-FU 对结直肠癌小鼠移植瘤生长抑制能力的研究*

曹 强, 李 君[△]

(湘潭医卫职业技术学院, 湖南 湘潭 411102)

[摘要] **目的** 探讨姜黄素联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)对结直肠癌(CRC)小鼠移植瘤生长的影响及可能的分子机制。**方法** 将 CRC 细胞系 SW480 接种于 BALB/c 小鼠右腋窝皮下,建模成功后将小鼠随机分为对照组、姜黄素组、5-FU 组和联合组,每组 10 只。连续给药 14 d 后处死小鼠,比较各组移植瘤质量、瘤质量抑制率、移植瘤体积、瘤体积抑制率,以及 miR-148a、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相对表达量。**结果** 姜黄素组、5-FU 组和联合组移植瘤质量显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。姜黄素组、5-FU 组移植瘤质量及瘤质量抑制率与联合组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。姜黄素组、5-FU 组和联合组移植瘤体积显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。姜黄素组、5-FU 组移植瘤体积与联合组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。5-FU 组瘤体积抑制率与联合组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。姜黄素组、联合组移植瘤组织中 miR-148a 相对表达量显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。姜黄素组、5-FU 组和联合组 Bcl-2 相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组移植瘤组织中 miR-148a、Bcl-2 相对表达量与姜黄素组、5-FU 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 姜黄素能增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的能力,其机制可能与姜黄素通过调控 miR-148a、Bcl-2 表达及诱导肿瘤凋亡有关。

[关键词] 姜黄素; 5-氟尿嘧啶; 结直肠癌; 移植瘤

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.001 **中图法分类号:**R36

文章编号:1009-5519(2023)13-2161-05 **文献标识码:**A

Effect of curcumin combined with 5-Fluorouracil on the growth of colorectal cancer mice transplanted tumor*

CAO Qiang, LI Jun[△]

(Xiangtan Medical and Health Vocational and Technical College, Xiangtan, Hunan 411102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of curcumin combined with 5-Fluorouracil(5-FU) on the growth of colorectal cancer(CRC) mice transplanted tumor and its possible molecular mechanism. **Methods** The CRC cell line SW480 was inoculated subcutaneously into the right armpit of BALB/c mice. After successful modeling, the mice were randomly divided into the control group, the Cur group, the 5-FU group and the combined group, with 10 mice in each group. After continuous administration for 14 days, the mice were euthanized, and the quality of transplanted tumors, tumor mass inhibition rate, transplanted tumor volume, tumor volume inhibition rate, as well as the relative expression levels of miR-148a and B-lymphoblastoma-2(Bcl-2) were compared in each group. **Results** The quality of transplanted tumor in the Cur group, the 5-FU group and the combination group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The quality of transplanted tumor and the tumor mass inhibition rate in the Cur group and the 5-FU group were significantly different from those in the combined group ($P < 0.05$). The volume of transplanted tumor in the Cur group, the 5-FU group and the combination group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The volume of transplanted tumor in the Cur group and the 5-FU group was significantly different from that in the combined group ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in tumor volume inhibition rate between the 5-FU group and the combined group ($P < 0.05$). The relative expression level of miR-148a in the transplanted tumor tissue of the Cur group and the combination group was significantly higher than that of

* 基金项目:湖南省卫生健康委员会资助课题(20201188)。

作者简介:曹强(1988-),硕士研究生,讲师,主要从事消化道肿瘤的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:873112692@qq.com。

the control group ($P < 0.05$). The relative expression level of Bcl-2 in the Cur group, the 5-FU group and the combination group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The relative expression levels of miR-148a, Bcl-2 in the combined group were significantly higher than those in the curcumin group and the 5-FU group ($P < 0.05$). **Conclusion** Curcumin can enhance the ability of 5-FU to inhibit the growth of CRC mice transplanted tumor, and its mechanism may be related to the regulation of miR-148a and Bcl-2 expression and the induction of tumor apoptosis.

[Key words] Curcumin; 5-Fluorouracil; Colorectal cancer; Transplant tumor

结直肠癌(CRC)是全球第3大常见恶性肿瘤,同时也是癌症相关死亡的第2大原因,其发病率呈逐年上升趋势^[1],严重威胁着人们生命健康^[2]。CRC发病隐匿、早诊率低,多数患者确诊时已处于中晚期,错过了最佳手术治疗期,化疗则成为CRC中晚期患者的主要治疗手段。5-氟尿嘧啶(5-FU)属于嘧啶类抗癌药物,广泛用于CRC临床化疗^[3],然而部分CRC患者,特别是中晚期伴转移的患者存在对5-FU耐药现象^[4],临床上常采用联合用药以提高其抗癌效果。因此,探索与5-FU协同且能增强其疗效的药物显得尤为重要。姜黄素(Curcumin)是从中药姜黄中提取的多酚类化合物,具有抗炎、抗肿瘤等作用^[5-6]。体外实验研究表明,姜黄素可抑制CRC细胞增殖、侵袭、迁移^[7-8],然而其在体内能否抑制CRC生长,尚缺乏充分的实验依据。微小RNA(miRNA)是长度约为22个核苷酸的非编码RNA,能通过与mRNA靶序列结合,负向调控其表达,与肿瘤的发生、发展密切相关^[9-10]。有研究指出,上调miR-148a可抑制CRC细胞增殖、迁移^[11]。姜黄素在体内能否通过上调miR-148a增强5-FU抑制CRC的能力尚不清楚。本研究通过建立CRC小鼠移植瘤模型,探讨了姜黄素联合5-FU对CRC小鼠移植瘤生长的影响及可能的分子机制,以期为CRC临床治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验细胞、动物及药品 CRC SW480细胞系购自上海信裕生物科技有限公司;SPF级雌性BALB/c小鼠40只,体重20~25g,购自苏州爱尔麦特实验动物有限公司。姜黄素购自浙江联硕生物科技有限公司,5-FU购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 主要试剂与仪器 RPMI 1640培养基、胎牛血清购自上海语纯生物科技有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS)购自广州威佳科技有限公司;青-链霉素双抗购自上海康朗生物科技有限公司;0.25%胰蛋白酶购自上海研谨生物科技有限公司;75%乙醇购自山东控感医疗科技有限公司;异丙醇购自山东旭晨化工科技有限公司;氯仿购自北京沃凯生物科技有限公司;焦碳酸二乙酯(DEPC)水购自南京江苑生物科技有限公司;定量聚合酶链式反应(qPCR)试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;miR-148a、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-

2)引物序列均由上海启因生物科技有限公司设计合成;Trizol试剂购自广州康祥生物科技有限公司;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司;BD-S1倒置显微镜购自深圳博视达光学仪器有限公司;VS-HH-600恒温水箱购自江苏无锡沃信仪器制造有限公司;细胞培养超净工作台购自广州君鸿净化科技有限公司;二氧化碳细胞培养箱购自辽宁中林生命科学有限公司;电子天平、游标卡尺购自绍兴万力仪器有限公司;DW-86L158超低温冰箱购自上海坤诚科学仪器有限公司;TG12M离心机购自上海豫明仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养、SW480细胞小鼠移植瘤模型建立 复苏SW480细胞,将冻存的人SW480细胞从液氮取出,置于37℃水浴箱中,待冻存液融化后,将其移入离心管内,2500 r/min离心5 min,弃去上清,加入含10%胎牛血清、1%青-链霉素双抗的RPMI 1640培养基,随后反复吹打成细胞悬液状态,后接种于无菌培养瓶中,将培养瓶置于37℃、5%CO₂培养箱中培养。倒置显微镜下动态观察细胞生长情况,根据细胞生长状况,隔天对培养基进行更换。倒置显微镜下观察细胞生长状况,待培养瓶底细胞汇合度达80%~85%时,则视为细胞处于对数生长期,此时可进行细胞传代培养。取对数生长期细胞,弃培养基,用适量PBS缓冲液冲洗3次,后向培养瓶加入1 mL提前配置好的胰蛋白酶消化液进行消化,消化时间约1 min,使胰蛋白酶充分与瓶底细胞接触消化。在此过程中,将培养瓶置于倒置显微镜下动态观察细胞消化情况,待细胞变圆后立即终止消化,以防止因细胞过度消化,导致细胞出现损伤。然后加入RPMI 1640培养基,吹打细胞,制成单细胞悬液。调整细胞密度至 4×10^7 /mL,接种前使用75%乙醇给小鼠接种部位皮肤进行局部消毒处理,采用1 mL无菌注射器吸取0.2 mL细胞悬液接种于小鼠右腋窝皮下。接种完毕后,使用无菌棉签按压针口处,以防止接种细胞逸出。将小鼠置于无菌条件下饲养,饲养条件:温度23~25℃,湿度55%~60%。动态观察移植瘤体积,待移植瘤长径约为6 mm时视为建模成功。

1.3.2 实验分组及给药方法 建模成功后,将小鼠

随机分为 4 组:对照组、姜黄素组、5-FU 组和联合组, 每组 10 只。给药方法:对照组灌胃给予 10 mL/kg 生理盐水,姜黄素组灌胃给予 150 mg/kg 姜黄素,5-FU 组腹腔注射给予 25 mg/kg 5-FU,联合组灌胃给予 150 mg/kg 姜黄素+腹腔注射给予 25 mg/kg 5-FU。各组每 2 天给药 1 次,连续给药 14 d。

1.3.3 移植瘤体积、重量测定及抑瘤率计算 末次给药后 24 h,采用颈椎脱臼法处死各组小鼠,剥离肿瘤组织,电子天平称取各组移植瘤质量,取平均值,计算瘤质量抑制率。瘤质量抑制率(%)=(对照组平均移植瘤质量-其他组平均移植瘤质量)/对照组平均移植瘤质量×100%。游标卡尺测量各组移植瘤大小,记录移植瘤长径和短径。移植瘤体积=(长径×短径²)/2,取平均值,计算瘤体积抑制率。瘤体积抑制率(%)=(对照组平均移植瘤体积-其他组平均移植瘤体积)/对照组平均移植瘤体积×100%。-80℃冰箱保存备用。

1.3.4 qRT-PCR 检测 从-80℃冰箱取出各组移植瘤组织,用眼科剪刀将移植瘤组织块剪碎,随后加入 RNA 裂解液,并研磨数次,大约 6 min,直至完全裂解,随后静置 8 min。随后加入 300 μL 氯仿,4℃下 12 000 r/min 离心 10 min。取上清液,并移入不含 RNA 酶的离心管中,随后加入 1.5 mL 异丙醇,充分融合混匀后,静置 15 min。4℃下 12 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,随后加入 1.5 mL 75%乙醇,充分混匀后 4℃下 7 500 r/min 离心 10 min,弃去上清,室温下晾干,加入 DEPC 水溶解 RNA。取 2 μL,采用分光光度计测量 RNA 浓度,根据逆转录试剂盒说明,将 RNA 逆转录为 cDNA,按照 qPCR 试剂盒及引物要求,经 qPCR 仪分别扩增 miR-148a、Bcl-2 mRNA。扩增条件为:预变性 93℃ 2 min、变性 95℃ 20 s、退火 60℃ 30 s,共 40 个循环。以 U6 为内参,采用 2^{-ΔΔCT} 法计算 miR-148a、Bcl-2 相对表达量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组移植瘤质量及瘤质量抑制率比较 姜黄素组、5-FU 组和联合组移植瘤质量显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。姜黄素组、5-FU 组移植瘤质量、瘤质量抑制率与联合组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 各组移植瘤体积及瘤体积抑制率比较 姜黄素组、5-FU 组和联合组移植瘤体积显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。姜黄素组、5-FU 组移植瘤体积与联合组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。5-FU 组瘤体积抑制率与联合组比较,差异有统计学

意义(*P*<0.05)。见图 1、表 2。

表 1 各组移植瘤质量、瘤质量抑制率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	移植瘤质量(mg)	瘤质量抑制率(%)
对照组	10	273.82±9.15	0
姜黄素组	10	204.12±13.78 ^{ab}	25.53±3.08 ^b
5-FU 组	10	138.75±11.15 ^{ab}	49.30±3.65 ^b
联合组	10	50.36±10.41 ^a	81.60±4.16

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与联合组比较,^b*P*<0.05。



图 1 成瘤小鼠

表 2 各组移植瘤体积及瘤体积抑制率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	移植瘤体积(mm ³)	瘤体积抑制率(%)
对照组	10	138.45±7.41	0
姜黄素组	10	92.05±8.62 ^{ab}	33.51±4.75
5-FU 组	10	63.28±6.91 ^{ab}	54.29±4.37 ^b
联合组	10	15.04±6.74 ^a	89.13±5.62

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与联合组比较,^b*P*<0.05。

2.3 各组移植瘤组织中 miR-148a、Bcl-2 相对表达量比较 姜黄素组、联合组移植瘤组织中 miR-148a 相对表达量显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。姜黄素组、5-FU 组和联合组 Bcl-2 相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。联合组移植瘤组织中 miR-148a、Bcl-2 相对表达量与姜黄素组、5-FU 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 各组移植瘤组织中 miR-148a、Bcl-2 相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-148a	Bcl-2
对照组	10	0.73±0.34	1.54±0.47
姜黄素组	10	1.45±0.07 ^{ab}	0.71±0.12 ^{ab}
5-FU 组	10	0.86±0.13 ^b	0.84±0.07 ^{ab}
联合组	10	2.34±0.18 ^a	0.12±0.14 ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与联合组比较,^b*P*<0.05。

3 讨论

CRC 是一种高度异质的消化道恶性肿瘤,早期无

特异症状^[12]。化疗是 CRC 重要的治疗手段。5-FU 是 CRC 一线化疗药物,但长期应用易产生耐药,且其带来的毒副作用较大,易导致临床化疗失败^[13-14]。因此,探索减毒、增敏、协同的辅助化疗药物十分必要。中药以其低毒、高效、多靶点等优势,在肿瘤耐药逆转、增敏研究中越来越受到关注。姜黄素是一种天然多酚类化合物。体外研究表明,姜黄素可增加 CRC 细胞对 5-FU 的敏感性^[15]。为验证姜黄素在体内能否增强 5-FU 的抗癌效果,本研究通过建立 CRC 小鼠移植瘤模型,观察姜黄素联合 5-FU 对移植瘤生长的影响,结果显示,姜黄素组、5-FU 组和联合组移植瘤质量、体积显著低于对照组。提示姜黄素在体内亦可抑制 CRC 生长,与既往体外细胞实验研究结果相符^[16]。同时,本研究结果显示,5-FU 组移植瘤质量、瘤质量抑制率、瘤体积抑制率与联合组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示姜黄素与 5-FU 联用能够增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的能力,提高抗癌效果。在此基础上,本研究进一步对姜黄素增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的作用机制进行了初步探讨。

miR-148a 是近年来备受关注的 miRNA 之一,其在多种不同类型肿瘤发生、发展中发挥着关键的调控作用。LI 等^[17]采用 qRT-PCR 检测了乳腺癌患者血清 miR-148a 表达水平,结果显示,乳腺癌患者血清中 miR-148a 表达水平显著降低,且与患者不良预后密切相关,提示 miR-148a 有望成为乳腺癌诊断和预后评估的生物标志物。在小细胞肺癌中,上调 miR-148a 表达也可显著抑制小细胞肺癌的侵袭、迁移能力^[18]。以上研究表明,miR-148a 可充当抑癌基因发挥抑癌作用。此外,miR-148a 在肿瘤化疗耐药中同样扮演着重要角色。CHEN 等^[19]采用流式细胞术检测了 miR-148a 对三氧化二砷处理的肾癌 Caki-1 细胞的增敏能力,结果显示,miR-148a 可显著增加肾癌细胞对三氧化二砷的敏感性。上调 miR-148a 表达也可提高前列腺癌对紫杉醇的化疗敏感性^[20]。有报道指出,过表达 miR-148a 可增强 CRC 细胞对顺铂的化疗敏感性^[21]。本研究采用 qRT-PCR 检测了各组移植瘤组织中 miR-148a 的相对表达量,结果显示,联合组移植瘤组织中 miR-148a 相对表达量与 5-FU 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与上述相关文献报道一致,提示姜黄素增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的能力的机制可能与 miR-148a 表达上调有关,而且 miR-148a 在 CRC 中可能同样具有抑癌和化疗增敏作用。

凋亡是由基因调控的程序性细胞死亡。研究表明,凋亡与肿瘤耐药关系密切。QIAO 等^[22]研究发现,凋亡抑制能介导口腔鳞癌对顺铂的化疗耐药。另

外,抑制凋亡可增加肝癌细胞对 5-FU 耐药^[23]。Bcl-2 是目前公认的抗凋亡基因,其可在 miRNA 调控下介导多种肿瘤的化疗增敏效应。CHEN 等^[24]在肺癌 H460 细胞中转染 miR-1,使其过表达后发现,Bcl-2 表达明显下调,进而增强 H460 细胞对顺铂的化疗敏感性。QU 等^[25]通过细胞实验验证了 miR-503 可通过下调 Bcl-2 的表达,从而降低乳腺癌 MCF-7 细胞对他莫昔芬的耐药性。文柳静等^[26]的体外实验研究指出,参芪扶正注射液可通过 miR-29b 负向调控 Bcl-2 的表达,进而增加胰腺癌对化疗的敏感性。本研究结果显示,联合组移植瘤组织中 Bcl-2 相对表达量与姜黄素组、5-FU 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示姜黄素增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的能力的机制可能与 Bcl-2 表达下调、促进肿瘤细胞凋亡有关。而且,miR-148a 可能通过下调 Bcl-2 表达诱导凋亡,从而参与姜黄素增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的过程。miR-148a 与 Bcl-2 是否存在靶向调控关系,仍需进一步通过体外细胞实验验证。

综上所述,姜黄素能增强 5-FU 抑制 CRC 小鼠移植瘤生长的能力,其机制可能与姜黄素通过调控 miR-148a、Bcl-2 表达、诱导肿瘤凋亡有关。本研究初步探讨了姜黄素联合 5-FU 对 CRC 小鼠移植瘤生长的影响及可能的分子机制,为 CRC 临床治疗提供了新的实验依据。

参考文献

- [1] 曹强,李箐. NM23-H2 通过下调 P-STAT3 表达抑制结直肠癌的发生及迁移[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(17): 2908-2912.
- [2] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9): 998-1009.
- [3] XIE P, MO J L, LIU J H, et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: Review and update [J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(6): 989-1001.
- [4] BLONDY S, DAVID V, VERDIER M, et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3142-3154.
- [5] KEYVANI-GHAMSARI S, KHORSANDI K, GUL A. Curcumin effect on cancer cells' multi-drug resistance: An update[J]. Phytother Res, 2020, 34(10): 2534-2556.
- [6] 崔明花,付二花,林贞花,等. 姜黄素抗肿瘤药理

- 作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2):186-188.
- [7] CALIBASI-KOCAL G, PAKDEMIRLI A, BAYRAK S, et al. Curcumin effects on cell proliferation, angiogenesis and metastasis in colorectal cancer[J]. J BUON, 2019, 24(4):1482-1487.
- [8] 张晓梅, 赵玉涛, 王菊美, 等. 姜黄素对结直肠癌细胞迁移、侵袭和上皮间质转化的影响及作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(17):2596-2599.
- [9] 孙玉洁, 曾嵘, 黄婧, 等. 中药调控 miRNA 差异表达的抗肿瘤作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7):1730-1732.
- [10] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14):2628-2647.
- [11] ZHAO W, ZHENG J, WEI G, et al. MiR-148a inhibits cell proliferation and migration through targeting ErbB3 in colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 18(3):2530-2536.
- [12] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480.
- [13] CHENG X, HUANG Z, LONG D, et al. BET inhibitor bromosporine enhances 5-FU effect in colorectal cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(4):840-845.
- [14] 周川人, 姚菲, 黄晓颖, 等. 自噬促进结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶及顺铂的化疗耐药[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4):434-439.
- [15] LI G, FANG S, SHAO X, et al. Curcumin reverses NNMT-induced 5-fluorouracil resistance via increasing ros and cell cycle arrest in colorectal cancer cells [J]. Biomolecules, 2021, 11(9):1295-1295.
- [16] XIANG L, HE B, LIU Q, et al. Antitumor effects of curcumin on the proliferation, migration and apoptosis of human colorectal carcinoma HCT-116 cells[J]. Oncol Rep, 2020, 44(5):1997-2008.
- [17] LI D, WANG J, MA L J, et al. Identification of serum exosomal miR-148a as a novel prognostic biomarker for breast cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7303-7309.
- [18] LUO H, ZHANG Y, QIN G, et al. LncRNA MCM3AP-AS1 sponges miR-148a to enhance cell invasion and migration in small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):820.
- [19] CHEN Y, LIU W, LI D, et al. MiRNA-148a inhibits cell growth and drug resistance by regulating WNT10a expression in renal cell carcinoma[J]. Transl Androl Urol, 2022, 11(7):996-1006.
- [20] VATANKHAH M A, PANAHI ZADEH R, NEJATI-KOSHKI K, et al. Curcumin upregulates mir-148a to increase the chemosensitivity of CD44-positive prostate cancer stem cells to paclitaxel through targeting the MSK1/IRS1 axis[J]. Drug Res (Stuttg), 2022, 72(8):457-465.
- [21] SHI L, XI J, XU X, et al. MiR-148a suppressed cell invasion and migration via targeting WNT10b and modulating β -catenin signaling in cisplatin-resistant colorectal cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:902-909.
- [22] QIAO X, LIU J, ZHU L, et al. Long noncoding RNA CEBPA-DT promotes cisplatin chemoresistance through CEBPA/BCL2 mediated apoptosis in oral squamous cellular cancer[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(16):3728-3737.
- [23] WU X L, CHEN Y, KONG W C, et al. Amyloid precursor protein regulates 5-fluorouracil resistance in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the mitochondrial apoptotic pathway[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(3):234-245.
- [24] CHEN C, ZHOU Y, DING P, et al. MiR-1 targeted downregulation of Bcl-2 increases chemosensitivity of lung cancer cells[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2021, 25(8):540-545.
- [25] QU R, HU C, TANG Y, et al. Long non-coding RNA BLACAT1 induces tamoxifen resistance in human breast cancer by regulating miR-503/Bcl-2 axis [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:1771-1777.
- [26] 文柳静, 张洁. 参芪扶正注射液通过调控 miR-29b/Bcl-2 通路逆转胰腺癌多药耐药研究[J]. 中草药, 2021, 52(14):4262-4267.

(收稿日期:2022-12-14 修回日期:2023-04-12)