

参虎半夏汤提高 IIIB-IV 期胃癌化疗疗效 及部分机制研究

马亚丽¹ 马纯政² 刘培民² 孙宏新² 黄莉² 孙明月² 张娟² 闫喜凤²

(1 上海中医药大学,上海,201203; 2 河南省中医院肿瘤科,郑州,450002)

摘要 目的:评价参虎半夏汤联合 CF/DCF 方案治疗胃癌患者的临床疗效,探讨其相关作用机制。方法:选取 2012 年 3 月至 2014 年 2 月期间河南省中医院收治的气虚毒蕴型 IIIB-IV 期胃癌病患者 66 例,随机分成观察组(参虎半夏汤联合化疗)和对照组(化疗),每组 33 例。观察 2 组临床症状、E-cadherin、波形蛋白 Vimentin 浓度等临床检测指标的变化。结果:治疗后较治疗前比较:观察组的 KPS 评分、生活症状积分、生存期、肿瘤大小及 E-cadherin 表达均高于对照组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);中医症状积分、波形蛋白 Vimentin 蛋白的表达均低于对照组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。结论:参虎半夏汤可能通过诱导 E-cadherin 表达,抑制波形蛋白 Vimentin 表达,抑制肿瘤细胞侵袭浸润,减小瘤体,进而改善气虚毒蕴型 IIIB-IV 期胃癌患者的预后。

关键词 IIIB-IV 胃癌;参虎半夏汤;DCF/CF;E-钙黏蛋白;波形蛋白

Clinical Studies on Shenhu Banxia Decoction in Improving Efficacy of IIIB-IV Gastric Cancer and Mechanism

Ma Yali¹, Ma Chunzheng², Liu Peimin², Sun Hongxin², Huang Li², Sun Mingyue², Zhang Juan², Yan Xifeng²

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of Shenhu Banxia decoction combined with CF/DCF in the treatment of patients with gastric cancer, and to explore the related mechanisms. **Methods:** Patients belong to the type of qi deficiency and toxin accumulation Yun IIIB-IV gastric cancer were selected according to the inclusion criteria. A total of 66 cases were randomly divided into two groups of 33 patients, observation group (Shenhu Banxia decoction combined with chemotherapy) and control group (chemotherapy). Changes were observed in clinical symptoms, E-cadherin, Vimentin concentration clinical detection indicators. **Results:** Compared with the condition before the treatment: The KPS score, the score of life symptom score, survival period, tumor size and E-cad expression in the observation group were higher than those in the control group, the difference was of high statistical significance ($P < 0.01$); TCM symptom integral and Vimentin protein expression were lower than that of the control group, the difference was highly statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shenhu Banxia decoction may inhibit the tumor cell invasion, decrease the size of tumor, then improve prognosis of the type of qi deficiency and toxin accumulation stage IIIB-IV gastric cancer patients. by inducing the expression of E-cad and inhibiting the expression of vimentin

Key Words IIIB-IV gastric cancer; Shenhu Banxia decoction; DCF/CF; E-cad; Vcmentin

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.021

胃癌是世界上第五大最常见的癌症,其死亡率高居第 3 位^[1]。我国是胃癌大国,每年新发胃癌病例占全世界新发病例的 52.1%,居我国消化道肿瘤发病率的首位^[2]。我国对于胃癌治疗的重点集中在手术、放化疗、生物靶向的联合治疗以及中药对手术、放化疗增效减毒的研究上。因胃癌早期症状不明显,一经诊断,七成以上患者已有淋巴和远处转移。对于无法手术切除的中晚期胃癌患者,其治疗

的目标主要放在尽可能延长生存期和提高生命质量上,而在这方面,中医药具有突出疗效,因此选取 2012 年 3 月至 2014 年 2 月河南省中医院肿瘤科采用中西医结合疗法治疗 IIIB-IV 期胃癌 66 例,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月至 2014 年 2 月期间河南省中医院肿瘤科收治的气虚毒蕴型 IIIB-IV

基金项目:河南省中医管理局专项课题(2013zy03034)

作者简介:马亚丽(1985.08—),女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合抗肝纤维化的临床研究,E-mail:abcmayali@163.com

通信作者:马纯政(1968.03—),男,医学博士,主任医师,河南省中医院肿瘤内科主任,研究方向:中西医结合肿瘤防治研究,E-mail:mchzh666@126.com

期胃癌病患者 66 例,采用根据随机数字表将患者分为观察组和对照组,每组 33 例。观察组中,男 24 例,女 9 例,年龄 47 ~ 70 岁,平均年龄(59.13 ± 7.10)岁,ⅢB 期患者 20 例,Ⅳ期患者 13 例,病理分型属腺癌 28 例(乳突状腺癌 9 例,管状腺癌 7 例,低分化腺癌 5 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 3 例。)鳞癌 3 例,腺鳞癌 2 例。对照组中,男 25 例,女 8 例,年龄 46 ~ 70 岁,平均年龄(58.60 ± 6.20)岁;Ⅲ期患者 19 例,Ⅳ期患者 14 例;病理类型属腺癌 27 例(乳突状腺癌 10 例,管状腺癌 8 例,低分化腺癌 5 例,黏液腺癌 2 例,印戒细胞癌 2 例。)鳞癌 4 例,腺鳞癌 2 例。2 组患者的年龄、性别、分期、病理类型等情况,经统计学分析差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本次研究经河南省中医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考 2010 年颁布实施的国际抗癌联盟(UICC)最新版胃癌 TNM 分期标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照国家中医药管理局于 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》和中国中医药出版社于 1996 年出版的《中西医临床肿瘤学》及普通高等教育“十五”国家级规划教材《中医内科学》等相关内容;同时依据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》GB/T16751.2-1997、《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中医诊断学》(第 5 ~ 7 版)、胃癌协作分组共十家单位提供的胃癌(晚期胃癌为主)辨证分型,综合形成 8 类基本证型的辨证标准(见附录 3);复合证型,以基本证型为组合,气虚毒蕴证为其中脾气虚证和热毒证的组合。气虚毒蕴证:主症:胃脘部疼痛伴腹胀,心下痞硬;次症:恶心呕吐,嘈杂反酸,舌质黯红,厚腻,脉细或涩。同时具备 2 个主症加 1 个次症或 1 个主症加 3 个次症,临床诊断时经 2 位副主任医师(含)以上职称的医师共同判定证型后,方可入组。

1.3 纳入标准 1)符合西医诊断标准与 TNM 分期标准;2)符合中医证型诊断标准;3)经组织学或细胞学证实,且不能手术的ⅢB ~ Ⅳ期胃癌患者;4)年龄在 18 ~ 75 岁之内者;5)患者必须有符合 RECIST 标准的可测病灶:至少有一个可测量病灶(用常规技术),如病灶直径为 2 cm 或螺旋 CT 1 cm 的可精测病灶。如果仅有一个可见病灶,其新生物的性质必须通过组织细胞学病理和或免疫组化证实;6)体力状况评分(Karnofsky, KPS) ≥ 70 分;7)化疗前血常规、肝肾功及心脏功能基本正常或符合以下标准:血

常规:中性粒细胞(N)绝对计数 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血小板(plt) $\geq 90 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $\geq 90 g/L$;肝功能:总胆红素(STB) ≤ 2 倍正常值上限,天门冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT) ≤ 2.5 倍正常值上限;肾功能:内生肌酐清除率(Ccr) $\geq 60 mL/min$ 或血清肌酐(Cr) ≤ 1.5 倍正常值上限;8)近 3 个月未作过化疗、放疗等特殊治疗。

1.4 排除标准 1)病理诊断尚无法确定,需免疫组化确诊者;2)合并精神神经疾病或造血系统等严重疾病者;3)妊娠及哺乳期妇女,以及近期可能受孕却没有采取避孕措施者;4)对中药处方中某药或所用化疗药物过敏;5)已参加其他临床研究者。

1.5 脱落与剔除标准 1)随访 3 月以内脱落者。2)未按计划完成治疗者;3)因对化疗不良反应无法耐受而终止治疗并因此退出的病例,不评价其治疗疗效,但是应将其不良反应详细记录并列入统计;4)主要指标缺少严重,资料明显不全无法统计者;5)受试者本人要求退出试验者;6)出现研究者认为与本研究相关严重不良事件者。

1.6 治疗方法 对照组给予单纯化疗:CF/DCF 方案:顺铂 100 mg/m²,IV,分 3 ~ 4 d,21 d/次;5-氟尿嘧啶 500 mg/m² · d,CIV 6 ~ 8 h,d1 ~ 5,21 d/次;多西他赛(DTX)60 mg/m²,IV,d1,21 d/次;观察组在化疗(方案同对照组)的基础上,加用参虎半夏汤(生晒参 10 g、壁虎 6 g、重楼 6 ~ 15 g、姜半夏 10 g、炙甘草 6 g),1 剂/d,分 2 次口服。共用 2 个周期。

1.7 观察指标 症状积分参照《中药新药临床研究指导原则》中的气虚毒蕴证的相关中医证候标准进行评价。治疗前及治疗后每 1 周期观察、记录 1 次。采用欧洲癌症研究与治疗生命质量观察组研制的生命质量量表 EROTCQLQ-C30 对患者生命质量进行评价,体力状况评价参照 Karnofsky 评分量表。用 ELISA 方法检测治疗前后患者外周血 E-Cadherin、波形蛋白 Vimentin 的表达。

1.8 疗效判定标准 1)主要指标:患者 6 个月生存率、1 年生存率、中位生存期、瘤体变化、临床症状积分、生命质量评分及相关蛋白的测定。2)次要指标(疗前、后各检测一次),安全性指标:a. 体格检查:包括体温、心率、脉搏、血压;b. 血、尿、粪常规、肝肾功能;c. 凝血 4 项、心电图;d. 对出现的不良反予以详细记录。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计分析软件,所有统计检验采用双侧检验,检验水准为 0.05。定量资料平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述。组间

比较定量资料采用方差分析,二分类计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,方差不齐采用 t 检验或秩和检验。

2 结果

2.1 脱落病例 由于患者的耐受和其他原因观察组和对照组各脱落 1 例。

2.2 症状变化 治疗前 2 组症状积分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组症状积分较治疗前均明显下降,与治疗前比较,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后组间比较,观察组症状积分改善优于对照组,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。提示参虎半夏汤联合化疗改善临床症状方面优于单纯化疗。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后症状总积分比较表 ($\bar{x} \pm s$)

组别	症状积分
对照组 ($n = 32$)	
治疗前	14.35 ± 2.58
治疗后	10.63 ± 2.19**
观察组 ($n = 32$)	
治疗前	14.96 ± 3.14
治疗后	8.26 ± 2.61 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

2.3 生命质量积分比较 治疗前 2 组生命质量积分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组生命质量积分较治疗前均有明显下降,与治疗前比较,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后组间比较,观察组生命质量积分改善优于对照组,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。提示参虎半夏汤联合化疗在改善生命质量方面优于单独化疗。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后生命质量总积分比较表 ($\bar{x} \pm s$)

组别	生命质量积分
对照组 ($n = 32$)	
治疗前	75.32 ± 1.71
治疗后	50.63 ± 1.48**
观察组 ($n = 32$)	
治疗前	75.45 ± 1.32
治疗后	40.18 ± 2.07 $\Delta\Delta\Delta\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

2.4 Karnofsky 评分变化比较 依据 Karnofsky 评分,经 t 检验,治疗前 2 组 KPS 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组疗后 KPS 评分较治疗前显著升高,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组治疗后 KPS 评分较治疗前明显升高,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后组间比较,观察组 KPS

评分高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示参虎半夏汤联合化疗提高 KPS 方面优于对照组。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	KPS 评分
对照组 ($n = 32$)	
治疗前	72.65 ± 5.42
治疗后	78.67 ± 5.69
观察组 ($n = 32$)	
治疗前	73.16 ± 6.14
治疗后	81.96 ± 6.87

2.5 生存期 2 组患者 6 个月生存率、1 年生存率、中位生存期经 t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 2 组患者 6 个月生存率、1 年生存率、中位生存期 (个月) 比较 [例 (%)]

组别	6 个月生存率	1 年生存率	中位生存期
对照组 ($n = 32$)	90.63%	40.63%	9.4
观察组 ($n = 32$)	93.75%	46.88%	11.1

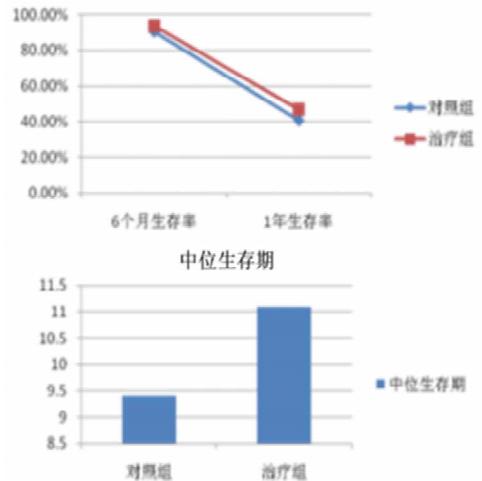


图 1 2 组患者 6 个月生存率、1 年生存率、中位生存期 (个月) 比较

2.6 瘤体变化 经 χ^2 检验,2 组缓解率 (CR + PR) 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 瘤体稳定率 (CR + PR + SD): 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后瘤体变化比较 (例, %)

组别	CR	PR	SD	PD	缓解率	稳定率
对照组 ($n = 32$)	0	9	8	15	28.13%	53.13%
观察组 ($n = 32$)	1	16	6	9	53.13%*	71.88%

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.7 治疗前后 E-Cadherin、波形蛋白 Vimentin 蛋白浓度变化的比较

2.7.1 血浆中 E-Cadherin 黏蛋白的浓度 血浆中 E-Cadherin 蛋白浓度:依据 ELISA 检测结果,经 t 检验,治疗前 2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后与治疗前比较,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后组间比较,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 6。

2.7.2 血浆中波形蛋白 Vimentin 的浓度 依据 ELISA 检测结果,经 t 检验,治疗前 2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后与治疗前比较,2 组差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 6。

表 6 疗前后各组 E-Cadherin 黏蛋白浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E-Cadherin 黏蛋白 (pg/mL)	波形蛋白 (pg/mL)
对照组 ($n = 32$)		
治疗前	1074.54 ± 167.53	164.35 ± 32.39
治疗后	1295.56 ± 213.47	105.43 ± 18.63**
观察组 ($n = 32$)		
治疗前	1082.32 ± 231.17	162.39 ± 20.64
治疗后	1674.81 ± 196.37** Δ	79.56 ± 14.31** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

胃癌是起源于胃壁浅表层的黏膜上皮细胞,发生于胃的各个区域,临床可见侵犯胃壁的不同部位。本病起病隐匿,发现时大多已失去手术机会。延长生存期和提高生命质量是治疗的主要目的。胃癌是现代医学中的一个病名,中医学中的“噎膈”“反胃”“胃脘痛”等属于此范畴,其发生多因饮食不节、情志不畅、劳逸失常、正气内虚,继而寒凝、气滞、血瘀、痰阻,蕴而化热,聚成癌毒,停滞于胃脘,形成本病,病机多为本虚标实。虚是胃癌形成的基础,痰、瘀、火、毒是胃癌形成的关键因素,虚、痰、瘀、火、毒五者互为因果,相互影响,发展变化,进而推动病情进展^[3-4],因此,扶正法与解毒法在胃癌的防治中既各司其职,又交相呼应,协同增效,共同发挥作用。参虎半夏汤全方以扶正祛邪为基础理论。其中生晒参大补元气,补脾益肺,生津止渴为君药;壁虎解毒散结止痛,重楼解毒清热,两者共为臣药,姜半夏降逆止呕,甘草补脾益气,清热解毒,共为佐使;全方共奏益气健脾、和胃降逆、解毒散结之效。

大多数研究所已证实:上皮细胞向间质细胞转变(Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT)是促进肿瘤转移的主要机制^[5-6],EMT可减弱肿瘤细胞间的粘附能力,并使癌细胞拥有运动能力,从而增强肿瘤细胞与ECM之间以及细胞与细胞之间的结合活

性。EMT的概念在1982年被Greenburg和Hay首次提出,是指在某些特殊的条件下,上皮细胞丧失其固有的极性,使细胞间紧密连接和粘附连接丢失,并获得了浸润和游走迁移的能力,转换成具有活动能力的间质细胞并的过程^[7]。E-cad的表达丢失被认为是EMT的标志,在大部分的肿瘤进展中被发现^[8]。波形蛋白的过量表达是EMT的另外一个主要特征^[9],波形蛋白Vimentin是中间丝蛋白的一种,其功能是:参与形成细胞骨架,并与胞膜有广泛的联系^[10]。EMT增强了细胞的迁移能力,而这恰恰是肿瘤发生转移所必不可少的^[11]。

参虎半夏汤联合化疗组数据均优于单纯化疗组,尤其在中位生存期方面平均延长了1.7个月(延长18.1%),显现出较好的优势,如能扩大样本量相信会有明显的差异。在治疗肿瘤的关键性指标“瘤体”方面,参虎半夏汤联合化疗组在瘤体缓解率(CR+PR)2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);表明中医药联合化疗可以缩小肿瘤,有增效作用。参虎半夏汤联合化疗针对IIIB-IV期胃癌治疗在临床症状积分和生命质量方面均较单纯化疗组有显著的优势;而且可明显降低血浆中波形蛋白Vimentin的浓度,提高E-cadherin黏蛋白的表达,稳定肿瘤生物学表性,减少了肿瘤转移的发生,改善了预后,与上述临床疗效的取得有一定联系。因此,可推断:参虎半夏汤联合化疗通过提高血浆中E-钙黏蛋白的表达,降低波形蛋白的浓度,从而减少了EMT的发生,进而阻滞肿瘤的侵袭转移,限制淋巴转移,改善预后。本研究表明:参虎半夏汤可以稳定和防治肿瘤转移,明确了其作用机理,值得临床广泛运用及推广。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(5): E359.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Wu LY, et al. Report of incidence and mortality from China cancer registries in 2008[J]. China Cancer, 2012, 21(1): 1-12.
- [3] 刘杰民, 蔺晓源, 王敏, 等. 陈慈煦诊治胃癌学术思想探析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 251.
- [4] 刘佳琴, 杜小艳, 潘敏求. 潘敏求治疗胃癌经验[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 22-24.
- [5] 郭婷婷, 胡晨霞, 黄炜平, 等. 姜黄素抗肿瘤复发和转移作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 253-256.
- [6] 陈茜, 王婷, 程俊雄, 等. 外源性HBx在昆明小鼠体内促进肝前体细胞上皮间质转化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3): 331-336.

(下接第1815页)

- in patients with moderate-to-severe chronic heart failure due to coronary artery disease[J]. *Journal of Biomedical Research*, 2016, 30(1): 32-39.
- [2] 严永俊. 冠心病慢性心力衰竭患者室性心律失常临床治疗[J]. 心血管病防治知识:学术版, 2014, 29(12): 72-74.
- [3] Yu X, Sun Y, Zhao Y, et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. [J]. *International Heart Journal*, 2015, 56(3): 314-318.
- [4] 武振林, 马登峰, 王晨, 等. 冠心病慢性心力衰竭患者室性心律失常的临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 869-870.
- [5] Shao B, Wang B Y, Chen R X, et al. Effects of Trimetazidine on Cardiac Function and Heart Rate Turbulence in Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory & Practice*, 2014, 20(4): 382-384.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 109-112.
- [8] 计曼艳. 中西医结合治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 18(2): 71-73.
- [9] 袁海伦. 芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭 75 例疗效分析[J]. 中国医学工程, 2015, 11(2): 131.
- [10] 邵雪松. 芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 8(15): 1745-1746.
- [11] 秦瑞君, 李国臣. 参附注射液联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 23(8): 962-963.
- [12] 朱世国, 杨继东, 倪卫东. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(4): 370-372.
- [13] 孟宪文, 陈丽萍, 韩雪峰, 等. 慢性心衰患者血清肌钙蛋白 T、心肌酶和 IL-6 浓度变化的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(5): 839-841.
- [14] 刘存芬. 冠心病心力衰竭患者血脂水平与预后相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 15-17.

(2016-12-20 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1811 页)

- [7] Bex G, Roy FV. The E-cadherin/ catenin complex; an important gate-keeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression[J]. *Breast Cancer Research*, 2001, 3(5): 289-293.
- [8] 常琳琳, 朱虹, 郑琳, 等. E-cadherin 在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(10): 754-760.
- [9] Scanlon CS, van Tubergen EA, Inglehart RC, et al. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(2): 114-121.
- [10] Zelenko Z, Gallagher E J, Tobin Hess A, et al. Silencing Vimentin Expression Decreases Pulmonary Metastases in a Pre-Diabetic Mouse Model of Mammary Tumor Progression [J]. *Oncogene*, 2017, 36(10): 1394-1403.
- [11] Liang J, Liang L, Ouyang K, et al. MALAT1 induces tongue cancer cells' EMT and inhibits apoptosis through Wnt/ β -catenin signaling pathway. [J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2017, 46(2): 98.

(2016-07-03 收稿 责任编辑: 张文婷)