

胃复方对人胃癌 BGC-823 细胞移植瘤裸鼠作用及其对 c-Myc、人端粒酶逆转录酶基因表达的影响

张顺荣¹ 李东芳² 何寄琴³ 焦蕉² 李玉明² 何欣² 周珉² 吴鸿²

(1 广西国际壮中医院, 南宁, 530201; 2 湖南省肿瘤医院中西医结合科, 长沙, 410006; 3 长沙市第八医院肿瘤科, 长沙, 410100)

摘要 目的: 观察胃复方对人胃癌 BGC-823 裸鼠的抑瘤作用及 c-Myc、人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因表达的影响, 评估胃复方作用及其可能的作用机制。方法: 建立人胃癌 BGC-823 裸鼠模型; 将成功建立的裸鼠胃癌皮下移植瘤模型的 40 只荷瘤鼠随机分为 5 组($n=8$): 模型对照组、胃复方低剂量组、胃复方高剂量组、氟尿嘧啶组、氟尿嘧啶联合中药组, 连续给药 4 周。每 7 天记录肿瘤长径、短径, 计算瘤体体积并绘制肿瘤生长曲线图; 给药 4 周后处死所有荷瘤鼠, 剥离皮下移植瘤, 称瘤重、计算抑瘤率; 免疫组织化学法检测瘤体组织 c-Myc、hTERT 蛋白表达。结果: 1) 胃复方对人胃癌 BGC-823 裸鼠移植瘤具有明显抑制作用, 各剂量间有量效关系。其中胃复方低剂量组、胃复方高剂量组、氟尿嘧啶组、氟尿嘧啶联合中药组的抑瘤率分别为 21.06%、45.89%、30.65%、59.42%。氟尿嘧啶联合中药组效果最好。2) 瘤重显示与模型组比较, 各药物组瘤重均有不同程度的减轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中氟尿嘧啶联合中药组降低明显。3) 肿瘤生长曲线图显示与模型组比较, 各药物组瘤体体积均有一定程度缩小, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。4) 与模型组比较, 药物组均能下调 c-Myc、hTERT 蛋白表达量, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中氟尿嘧啶联合中药组下降最明显。结论: 胃复方能够抑制人胃癌 BGC-823 细胞 BALB/c-nu 裸鼠皮下移植瘤生长, 可能与下调 c-Myc、hTERT 蛋白表达有关, 并且与氟尿嘧啶联合用药有增效作用。

关键词 胃复方; 胃癌 BGC-823 细胞; 移植瘤; c-Myc 基因; 人端粒酶逆转录酶基因

Effects of Weifu Formula on Nude Mice with Human Gastric Cancer BGC-823 Cell Xenograft Tumor and Its Effects on Expression of C-Myc and hTERT Genes

Zhang Shunrong¹, Li Dongfang², He Jiqin³, Jiao Jiao², Li Yuming², He Xin², Zhou Min², Wu Hong²

(1 Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530201, China; 2 Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410006, China; 3 Department of Oncology, Changsha Eighth Hospital, Changsha 410100, China)

Abstract Objective: To observe tumor inhibiting effect of Weifu Formula in nude mice with human gastric cancer BGC-823 and its effects on gene expression of C-Myc and hTERT, and to evaluate the effects of Weifu Formula and its possible mechanism of action. **Methods:** The nude mouse model with human gastric cancer BGC-823 was established. A total of 40 tumor-bearing mice were performed successful modeling for nude mice with subcutaneous xenograft tumor of gastric cancer. They were randomly divided into 5 groups ($n=8$): model group, low dose Weifu Formula group, high dose Weifu Formula group, 5-Fu group, and 5-Fu combined with Chinese materia medica group, with continuous administration for 4 weeks. Long diameter and short diameter of tumor were recorded every 7 d, tumor volume was calculated and tumor growth curve chart was drawn. All the tumor-bearing mice were killed after 4 weeks of administration, and the subcutaneous xenograft tumor was resected. The tumor was weighed and tumor inhibition rate was calculated. Protein expression of C-Myc and hTERT in tumor tissue was detected by immunohistochemistry. **Results:** 1) Weifu Formula had obvious inhibiting effect on xenograft tumor in nude mice with human gastric cancer BGC-823 and there was dose-effect relationship between different doses. The tumor inhibition rates in the low dose Weifu Formula group, the high dose Weifu Formula group, the 5-Fu group and the 5-Fu combined with Chinese materia medica group were 21.06%, 45.89%, 30.65% and 59.42%, respectively. Efficacy in the 5-Fu combined with Chinese materia medica group was the best. 2) In terms of tumor weight compared with the model group, the tumor weight in each medicine group showed different degrees of decrease ($P < 0.05$). Among them, the decrease in the 5-Fu combined with Chinese materia medica group was significant. 3) The tumor growth curve chart showed that the tumor volume in each medicine group was decreased to some extent compared with the model group ($P < 0.05$). 4) In comparison with the model group, the immunohistochemical results showed that the expression levels of C-Myc and hTERT proteins were de-

基金项目: 湖南省自然科学基金面上项目(2017JJ2174); 湖南省中医药管理局重点项目(201719)

作者简介: 张顺荣(1990.01—), 男, 硕士, 研究方向: 中西医结合肿瘤诊治, E-mail: 469836331@qq.com

通信作者: 李东芳(1970.07—), 女, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合肿瘤诊治, E-mail: kekou3190@163.com

creased in each medicine group ($P < 0.05$), among which the decrease in the 5-Fu combined with Chinese materia medica group was the most obvious. **Conclusion:** Weifu Formula can inhibit the growth of subcutaneous xenograft tumor in BALB/c-nu nude mice with human gastric cancer BGC-823 cell, which may be related to the down-regulation of C-Myc and hTERT protein expression. And it has synergistic effect when combining with 5-Fu for medication, indicating that Weifu Formula has certain efficacy in human gastric cancer.

Key Words Weifu Formula; BGC-823 cell of gastric cancer; Xenograft tumor; C-Myc; hTERT

中图分类号: R242; R735.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.016

据最新流行病学统计显示,2015年我国胃癌估计发病率为679.1/10万,估计死亡率为498.0/10万,高居恶性肿瘤发病率和死亡率的第2位^[1]。鉴于胃癌早期症状隐匿,诊断较困难,导致国内胃癌的早期确诊率低于10%^[2],就诊时超过80%的胃癌患者为进展期胃癌^[3]。常规化疗不良反应大,长期治疗会导致患者耐受性下降,影响临床疗效^[4]。近年来国内外研究者一直致力于靶向及中草药治疗胃癌途径的探索,为临床治疗胃癌开辟新的思路。胃复方作为湖南省肿瘤医院中医科经验方,临床运用治疗胃癌患者取得较好疗效,故探讨其作用机制具有重要临床指导意义。我们课题组在一前期体外实验中证实胃复方有抑制胃癌细胞增殖,诱导凋亡作用^[5],本研究采用动物实验,进一步探讨胃复方的抑瘤作用及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物与细胞株 BALB/c-nu 裸鼠 50只,4~6周龄,体质量(18 ± 2)g,雄性,SPF级,购自湖南省肿瘤医院动物实验中心[使用许可证号:SYXK(湘)2014-0016、生产许可证号:SCXK(湘)2011-0003],饲养于恒温($22 \sim 24$ ℃)、恒湿(40%~60%)、足量光照(12h)的IVC笼具中,自由摄入标准的裸鼠饲料及蒸馏水,通过检疫期1周后开始实验。人胃癌BGC-823细胞株(武汉博士德公司)。

1.1.2 药物 胃复方主要组成有黄芪、党参、白术、茯苓、香附、郁金、苏木、莪术、蚤休、半枝莲、女贞子、菟丝子、白花蛇舌草等。所有生药购自湖南省肿瘤医院中药房,并经湖南中医药大学药学院教研室鉴定并制成含生药浓度为1.3g/mL的汤剂,灌装灭菌后置于4℃冰箱中备用。

1.1.3 试剂与仪器 尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,产品批号H31020593),RPMI-1640培养基、FBS、胰蛋白酶(Hyclone公司);二步法试剂盒、DAB试剂盒(中衫金桥)、中性树胶(Sigma);苏木素、磷酸缓冲盐溶液(Phosphate Buffer Saline,

PBS)、枸橼酸盐缓冲液(Wellbio)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 1)分组:筛选瘤体积均一的成瘤裸鼠40只,按随机数字表随机分为模型对照组、胃复方低、高剂量组、氟尿嘧啶组、氟尿嘧啶联合中药组,每组8只。2)细胞培养:将人胃癌BGC-823细胞复苏后,用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液,于饱和湿度培养箱中培养(37 ℃, 5% CO₂)。2~3d更换培养液,按1:2进行传代培养。取对数生长期的细胞(2×10^7 /L浓度细胞悬液)用于实验。3)肺癌皮下移植瘤模型建立:裸鼠皮下接种在超净工作台内进行,将配置好的浓度为 2×10^7 个/mL的人胃癌BGC-823单细胞悬液以0.2mL/只接种于4只裸鼠右侧腋窝皮下。裸鼠接种后每天观察,取2只皮下游标卡尺可测长径约1.5cm且肿瘤生长良好的荷瘤鼠。予以10%水合氯醛麻醉后断髓安乐死,剥离瘤块,制备成1mm³左右小块,作鼠间传代至第3代(2只/代)。然后用套针将肿瘤组织接种于裸鼠右侧腋窝皮下,建立移植瘤模型。接种后观察肿瘤生长情况,约7d,再按荷瘤鼠精神状态及瘤体大小进行筛选,精神状态差、瘤体过大及未成瘤者不予入选。

1.2.2 给药方法 根据人与小鼠体表面积换算法,小鼠生药剂量为0.52g(临床剂量)作为高剂量组,低剂量组为0.26g。模型组予以生理盐水灌胃,0.2mL/次,2次/d,5次/周,并与生理盐水腹腔注射,0.2mL/次,2次/周,连续4周。低、高剂量组分别以胃复方0.26g/20g、0.52g/20g灌胃,并与生理盐水腹腔注射;氟尿嘧啶组肠以生理盐水灌胃,并给予氟尿嘧啶20mg/kg腹腔注射;氟尿嘧啶联合中药组予以胃复方0.52g/20g灌胃,并予以氟尿嘧啶20mg/kg腹腔注射,以上给药方法及时间均同前。

1.2.3 检测指标与方法 荷瘤鼠的一般情况观察:每日上午9点和下午4点观察荷瘤鼠的饮食、精神状态、活动度、反应度、皮肤及二便情况。同时每隔7d称量荷瘤鼠体质量观察体质量变化。

表 1 胃复方对裸鼠皮下移植瘤体积的影响($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$)

组别	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天	第 35 天
模型对照组 ($n=8$)	53.04 ± 23.68	94.74 ± 33.83	277.46 ± 59.97	537.53 ± 77.67	734.86 ± 106.33
胃复方低剂量组 ($n=8$)	73.1 ± 33.00	123.50 ± 29.58	181.50 ± 33.42*	364.85 ± 176.12*	579.68 ± 101.94*
胃复方高剂量组 ($n=8$)	37.30 ± 24.64	65.59 ± 15.03	153.68 ± 72.71*	286.05 ± 59.43*	386.15 ± 76.73*
氟尿嘧啶组 ($n=8$)	41.64 ± 21.69	116.29 ± 46.13	184.86 ± 101.39*	319.03 ± 61.05*	514.05 ± 96.06*
氟尿嘧啶联合中药组 ($n=8$)	34.75 ± 25.89	90.80 ± 26.38	119.89 ± 59.47*	207.74 ± 68.52*	292.08 ± 94.31* Δ

注:与模型对照组比较,* $P < 0.05$;与氟尿嘧啶组比较, $\Delta P < 0.05$

荷瘤鼠瘤体积的测定:实验过程中,每隔 7 d 测一次裸鼠瘤体的长径(a)、短径(b),计算肿瘤体积(V),绘制肿瘤生长变化曲线图。肿瘤体积具体计算公式: $V = 1/2ab^2$ 。

测量瘤体质量及计算抑瘤率:末次用药 24 h 后对荷瘤鼠实施安乐死,无菌环境剥离瘤体,称量瘤质量。计算抑瘤率 IR_{TW} ,计算公式为 $IR_{TW} = (W_{生理盐水组} - W_{给药组}) / W_{生理盐水组} \times 100\%$ 。

免疫组织化学 SP 法检测各组荷瘤鼠 C-Myc、人端粒酶逆转录酶(hTERT)基因的表达,具体步骤按试剂盒说明进行,样本用 10% 中性甲醛固定过夜,石蜡包埋、切片,切片常规脱蜡和水化,滴加山羊血清封闭,室温孵育 20 min,倾去。滴加一抗,稀释 c-Myc 或 hTERT 单克隆抗体,4℃ 过夜。滴加生物素化二抗,37℃ 孵育 30 min,DAB 显色,苏木素复染,脱水、透明、封片镜检。判定标准:镜下观察细胞核(或胞质)内出现深浅不一的棕色颗粒的细胞为阳性细胞。普通电脑采像;采用 IPP(Image-Pro-Plus) 软件分析,目标观测值为平均 IOD[视野下的阳性表达部位的累积吸光度和视野下样品面积的比值(针对 400 倍视野的图)]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行实验数据处理,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较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 荷瘤鼠一般情况观察 干预前,选取接种 7 d 后体质量及瘤体体积比较无明显差异的荷瘤鼠随机分组,保证各组基线水平一致,具有可比性。干预后观察荷瘤鼠,模型组荷瘤鼠精神稍差、皮肤褶皱、活动欠佳,明显消瘦。用药组荷瘤鼠,精神状态、饮食、饮水、二便、皮肤及活动均良好,体质量虽有不同程度下降,但较模型组维持较好。整个实验过程未出现荷瘤鼠死亡,后期各组均有 1 只或者 2 只荷瘤鼠瘤体轻度破溃,但不影响瘤体体积。

2.2 药物干预对荷瘤鼠瘤体体积变化的影响 依据

肿瘤生长曲线可看出,药物干预 2 周内,肿瘤生长速度相当,之后肿瘤生长出现不同趋势,其中模型对照组瘤体体积增长速度最快,其次是胃复方低剂量组、氟尿嘧啶组、高剂量组、氟尿嘧啶联合中药组。见图 1;接种 35 d(灌胃 28 d)与模型组比较,各药物组瘤体体积均有不同程度缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$),氟尿嘧啶组与氟尿嘧啶联合中药组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

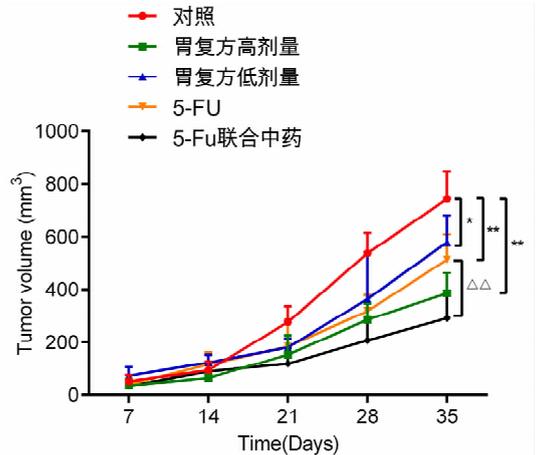


图 1 各组平均肿瘤体积增长趋势

注:与模型对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与氟尿嘧啶组比较, $\Delta P < 0.01$

2.3 药物干预对荷瘤鼠瘤体质量及抑制率的影响

各药物组与模型组比较,平均瘤重有一定程度减轻,差异有统计学意义($P < 0.05$),氟尿嘧啶组与氟尿嘧啶联合中药组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中瘤重大小按顺序排列:模型组 > 胃复方低剂量组 > 氟尿嘧啶组 > 胃复方高剂量组 > 氟尿嘧啶联合中药组;抑瘤率方面,氟尿嘧啶联合中药组 > 胃复方高剂量组 > 氟尿嘧啶组 > 胃复方低剂量组。见表 2,图 2。

2.4 药物干预后各组荷瘤鼠 C-Myc、hTERT 蛋白的表达 镜下观察 c-Myc 蛋白表达产物呈棕黄色或者淡黄色颗粒定位于细胞质中;hTERT 蛋白呈棕黄色或淡黄色颗粒定位于细胞质或细胞核中。见图 3。与模型对照组比较,胃复方低剂量组、胃复方高剂量

组、氟尿嘧啶组、氟尿嘧啶联合中药组 c-Myc、hTERT 蛋白表达的 IOD 值均降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 氟尿嘧啶联合中药组与氟尿嘧啶组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 按 IOD 值得大小排列顺序为模型对照组 > 胃复方低剂量组 > 氟尿嘧啶组 > 胃复方高剂量组 > 氟尿嘧啶联合中药组。药物组能下调 C-Myc、hTERT 蛋白表达,以氟尿嘧啶联合中药组降低最明显。见表 3。

表 2 胃复方各组及联合氟尿嘧啶对移植瘤的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	平均瘤重(mg)	抑制率(%)
模型对照组 (n=8)	0.73 ± 0.11	-
胃复方低剂量组 (n=8)	0.58 ± 0.11 *	21.06
胃复方高剂量组 (n=8)	0.40 ± 0.10 *	45.89
氟尿嘧啶组 (n=8)	0.51 ± 0.10 *	30.65
氟尿嘧啶联合中药组 (n=8)	0.30 ± 0.10 * [△]	59.42

注:与模型对照组比较, * $P < 0.05$; 与氟尿嘧啶组比较, [△] $P < 0.05$; - 为无数据

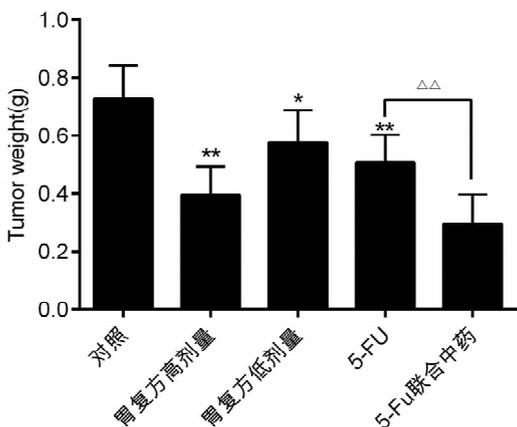


图 2 药物组对移植瘤瘤重的影响

注:与模型对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与氟尿嘧啶组比较, ^{△△} $P < 0.01$

表 3 胃复方各组及联合氟尿嘧啶对荷瘤鼠 C-Myc、hTERT 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	C-Myc	hTERT
模型对照组 (n=8)	0.318 ± 0.048	0.334 ± 0.033
胃复方低剂量组 (n=8)	0.265 ± 0.028 *	0.262 ± 0.032 *
胃复方高剂量组 (n=8)	0.164 ± 0.039 *	0.204 ± 0.039 *
氟尿嘧啶组 (n=8)	0.242 ± 0.050 *	0.241 ± 0.040 *
氟尿嘧啶联合中药组 (n=8)	0.134 ± 0.034 * [△]	0.120 ± 0.054 * [△]

注:与模型对照组比较, * $P < 0.05$; 与氟尿嘧啶组比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

胃癌是常见恶性消化道肿瘤之一,其早期诊断率低,大部分错失最佳手术时机,加之 II 期以上术后患者复发率高,总生存率未有明显突破^[6],需要寻找新的临床解决思路。而中药在改善患者临床症

状、延长生存期、提高生命质量等方面具有独到优势^[7]。胃复方为湖南省肿瘤医院中医科经验方,经过 30 余年的临床实践,其对胃癌患者具有较好的临床疗效^[8-9],本课题组前期也研究证实胃复方含药血浆能抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖,诱导凋亡。对其抗癌机制进一步探索,为临床提供理论依据具有重大意义。

本研究建立人胃癌 BGC-823 细胞 BALB/c-nu 裸鼠移植瘤模型,通过药物干预后观察荷瘤鼠一般情况及瘤体体积的变化,结合免疫组织化学检测瘤体组织 c-Myc、hTERT 基因表达水平,探索胃复方对人胃癌抑制作用的可能机制。实验结果表明,瘤重方面,与模型对照组比较,药物组荷瘤鼠的瘤重均有不同程度降低,组间差异有统计学意义;抑瘤率按大小顺序排列:氟尿嘧啶联合中药组 > 胃复方高剂量组 > 氟尿嘧啶组 > 胃复方低剂量组;依据肿瘤生长曲线图,我们发现胃复方组的瘤体体积小于模型对照组,并随着浓度的增加,肿瘤抑瘤率也随之提高,组间比较差异有统计学意义,胃复方高剂量组与氟尿嘧啶组及联合组的瘤体体积比较,差异无统计学意义,其中氟尿嘧啶联合中药组的瘤体体积明显减小,说明胃复方在体内能够抑制人胃癌细胞的生长,且呈剂量依赖性。免疫组织化学结果表明与模型对照组比较,药物组均能够下调 c-Myc、hTERT 基因表达,以氟尿嘧啶联合中药组下调最明显,说明胃复方的抑瘤作用可能与下调 c-Myc、hTERT 基因表达有关,胃复方对氟尿嘧啶有增效作用。

c-Myc 是由原癌基因 myc 编码的一种转录因子,既能促进细胞增殖,又能促进细胞凋亡,是多个细胞信号通路的靶基因。在体内外实验中发现,下调 c-Myc 蛋白表达可抑制胃癌增殖,诱导凋亡^[10-14]。c-Myc 还可调控端粒酶活性,其水平升高将诱导端粒酶的活化进而导致肿瘤的发生^[15],而 hTERT 是端粒酶催化亚单位,其表达与端粒酶活性相平行,是端粒酶活性的决定因素。研究发现,hTERT 的异常表达与多种肿瘤密切相关^[16]。研究发现,hTERT mRNA 及蛋白在胃癌组织及癌旁组织中高表达^[17-19],说明其与胃癌发生发展密切相关。研究发现,hTERT 可能通过提高 FOXO3a 泛素化和上调 ITGB1 即 hTERT/MDM2-FOXO3a-ITGB1 细胞信号通路的调控抑制胃癌细胞增殖及侵袭^[20]。说明 c-Myc 及 hTERT 基因表达水平可以预测治疗胃癌的疗效及预后指标。本研究发现,胃复方干预后有抑瘤作用,呈剂量依赖性,联合氟尿嘧啶后,其抑制作用明

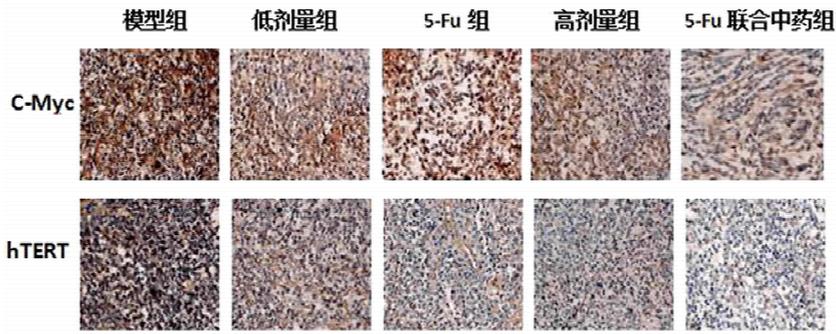


图3 胃复方各组及联合5-Fu组对荷瘤鼠C-Myc、hTERT蛋白表达的影响

显得到增强,与模型对照组比较下调C-Myc、hTERT基因表达,推测机制可能与其下调c-Myc、hTERT基因表达,调控相关肿瘤细胞通路有关,有待进一步探索。

参考文献

- [1] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22.
- [2] 廖专, 孙涛, 吴浩, 等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙)[J]. *胃肠病学*, 2014, 19(7):408-427.
- [3] 余佩武, 罗华星. 腹腔镜胃癌根治术:未来治疗胃癌的标准手术[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(18):1889-1892.
- [4] 王保小. 参苓白术散在化疗治疗中晚期胃癌患者中运用效果观察[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(7):1106-1107.
- [5] 胡亚, 李东芳. 胃复方含药血浆对胃癌SGC-7901细胞株增殖及PPAR γ 基因活性的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(3):178-181.
- [6] Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, et al. A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: the Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(8):1868-1875.
- [7] 刘沈林. 中医药治疗胃癌临床述评[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(4):1-5.
- [8] 樊江丽, 李东芳, 焦焦, 等. 胃复方联合化疗对中晚期脾虚瘀毒型胃癌患者生活质量的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(2):120-123.
- [9] 付艳, 杜楠, 孙君重, 等. 香菇多糖联合化学疗法治疗胃癌的疗效观察[J]. *中国医药*, 2012, 7(10):1248-1250.
- [10] Choi JS, Seo J, Jung EJ, et al. c-MYC amplification in mucinous gastric carcinoma; a possible genetic alteration leading to deeply inva-

sive tumors [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11):5031-5037.

- [11] Luo J, Li YN, Wang F, et al. S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2010, 6(7):784-795.
- [12] 林雅静, 李天捷, 王华, 等. GREM1对胃癌细胞增殖迁移的作用[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(6):418-422.
- [13] 宋魏, 崔云, 张建波, 等. 黄芪解毒方对胃癌SGC-7901细胞增殖、凋亡及C-myc基因表达的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(3):711-714.
- [14] 邓海霞, 陈更新, 周奥强, 等. 养正散结汤对裸鼠胃癌移植瘤生长及let-7a/c-Myc表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(10):738-741, 746.
- [15] Dasgupta P, Sengupta SB. Role of diallyl disulfide-mediated cleavage of c-Myc and Sp-1 in the regulation of telomerase activity in human lymphoma cell line U937 [J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8):1031-1037.
- [16] Killedar A, Stutz MD, Sobinoff AP, et al. A Common Cancer Risk-Associated Allele in the hTERT Locus Encodes a Dominant Negative Inhibitor of Telomerase [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(6):e1005286.
- [17] Liu Z, Li Q, Li K, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes epithelial mesenchymal transition and stem cell-like traits in cancer cell [J]. *Oncogene*, 2013, 32(36):4203-4213.
- [18] 刘丽, 覃宇周, 葛莲英. 端粒酶逆转录酶在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国癌症防治杂志*, 2015, 7(6):398-402.
- [19] 戚红霞, 潘晓燕. CD133、 β -catenin和hTERT在胃癌及癌前病变中的表达及相关性研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2017, 26(9):981-985.
- [20] Hu C, Ni Z, Li B, et al. hTERT promotes the invasion of gastric cancer cells by enhancing FOXO3a ubiquitination and subsequent ITGB1 upregulation [J]. *Gut*, 2017, 66(1):31-42.

(2018-10-16 收稿 责任编辑:杨觉雄)