

健脾复方对结直肠癌细胞增殖及侵袭迁移的影响

臧明泉 任建琳 靖琳 陶灵佳 桂奕文 陈文婷 李 宁

【摘要】 目的 探讨健脾复方对结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移及 MALAT1 表达的影响。方法 通过 CCK-8 法检测健脾复方对 LoVo 细胞增殖的影响;根据 CCK-8 法检测结果,设立空白对照组和健脾复方高、中、低浓度组,然后采用 Transwell 实验检测健脾复方对 LoVo 细胞侵袭和迁移能力的影响;采用 RT-PCR 检测健脾复方对 LoVo 细胞长链非编码 RNA MALAT1 表达的影响。结果 LoVo 细胞的生长抑制率与健脾复方浓度呈正相关;侵袭实验显示与对照组相比,到达侵袭小室底部的 LoVo 细胞数量随着健脾复方浓度增高而减少;Transwell 迁移实验显示健脾复方能够抑制 LoVo 细胞的迁移能力,并且随着健脾复方浓度的增高,其迁移能力显著降低。健脾复方亦能对 MALAT1 表达起抑制作用。结论 健脾复方可抑制结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移并降低 MALAT1 表达,其抑制 LoVo 细胞侵袭转移的机制可能与降低 MALAT1 表达有关。

【关键词】 结直肠癌;侵袭;转移;迁移;MALAT1;增殖

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.011

Effect of Jian Pi compound on proliferation, invasion, and migration of colorectal cancer cells ZANG Mingquan, REN Jianlin, JING Lin, TAO Lingjia, GUI Yirwen, LI Ning. Department of Oncology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200071), China; CHEN Wenting. Department of Traditional Chinese Medicine, Community Health Service Center of Caohejing, Shanghai (200235), China

【Abstract】 Objective This paper intends to investigate the influence of Jian Pi compound on the proliferation, invasion, migration, and the MALAT1 expression of colorectal cancer cells. **Methods** The CCK-8 was chosen to count the proliferation state of LoVo cells after treated with Jian Pi compound. The control group, the high, the medium, and the low concentration groups of Jian Pi compound were established according to the results obtained by CCK-8. Then, the migration and invasion of LoVo cells were measured by the Transwell. Besides the expression of long noncoding, MALAT1 in the LoVo cells was tested by RT-PCR. **Results** The growth inhibition rate of LoVo cells was positively correlated with the concentration of Jian Pi compound. Compared with the control group, the number of LoVo cells which reached the bottom of Transwells decreased significantly with the increase of the concentration of Jian Pi compound in Transwell invasion testes. Besides, the Transwell migration test also indicated that the migration ability of LoVo was inhibited by Jian Pi compound, and the migration ability of LoVo notably declined as the concentration rises. In addition the expression of MALAT1 was also restrained by Jian Pi compound. **Conclusions** Jian Pi compound could inhibit the proliferation, invasion, migration of colorectal cancer cells. The inhibition mechanism may be connected with the depression of MALAT1.

【Key words】 Colorectal cancer; Invasion; Metastasis; Migration; MALAT1; Proliferation

基金项目:国家自然科学基金(81473628);上海市自然科学基金(14ZR1438900)

作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科(臧明泉,任建琳,靖琳,陶灵佳,桂奕文,李宁);200235 上海市漕河泾街道社区卫生服务中心中医科(陈文婷)

通信作者:任建琳,Email: renjianlin666@126.com

结直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤,发病率居全球恶性肿瘤的第 3 位^[1],病死率居全球恶性肿瘤的第 4 位^[2]。中国结直肠癌发病率居肿瘤发病率第 4 位,在城市肿瘤发病率中居第 2 位;在中国结直肠癌是主要的恶性肿瘤致死病因之一^[3]。结直肠癌一旦被确诊,20%~30%患者已处于疾病晚期阶段,失去手术机会,远处转移是结直肠癌患者主要的死亡原因之一^[4-5]。伴有远处转移的结直肠癌患者 5 年生存率不高于 12.5%^[6]。结直肠癌侵袭转移是导致临床疗效降低、患者生存期缩短、预后较差的关键因素。中医药治疗是目前抗肿瘤研究的热点,晚期结直肠癌患者配合中药治疗可以延长生存期,提高生活质量。本文初探健脾复方对人结直肠癌细胞生长增殖、侵袭、迁移能力的影响,并检测与结直肠癌细胞侵袭转移密切相关的长链非编码 RNA MALAT1 的表达情况。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人结直肠癌 LoVo 细胞由复旦大学细胞库提供。Phosphate Buffer Saline(1X,批号:20170413)、胰酶溶液-EDTA(含酚红,批号:20160809)、RPMI1640 不完全培养基(1X,含青霉素 80 U/mL,链霉素 0.08 mg/mL,批号:20170414)、CCK-8 法细胞增殖检测试剂盒(批号:20160405)购自江苏凯基生物技术股份有限公司,胎牛血清购自 gibco 公司(批号:42A0159K),Transwell 侵袭小室盒购自 Corning 公司(批号:6055001),逆转录及 RT-PCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司(SYBR Premix Ex TaqTM批号:AK7007,PrimeScriptTM RT Master Mix 批号:AK3802)。健脾复方颗粒剂(由黄芪、炒白术、薏苡仁、党参、半夏、蒲公英等中药构成),上述中药药材取自上海市中医医院中药房。采用天平准确称取健脾复方颗粒剂 1 g,溶于 1 mL RPMI1640 无血清培养基中,均匀振荡 12 h 之后,经 0.45 μm 和 0.22 μm 规格的过滤器过滤除菌,形成 1 g/mL 浓度的健脾复方溶液原液,后续实验所需不同浓度的健脾复方溶液由此原液稀释而得。

1.2 细胞培养

培养基为 RPMI1640(含 10% gibco 胎牛血清,1%双抗),每个细胞培养瓶中培养液为 5~6 mL,复苏细胞时维持细胞浓度在 $5.5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个/mL,之后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、含 5% CO_2 恒温无菌培养箱中培养。待细胞增殖至覆盖细胞培养瓶底部 80%~

90%时,去除旧培养液,并用 PBS 液轻轻冲洗,吸尽 PBS 液后,添加 0.5 mL 胰酶,置于上述培养箱中消化,待细胞外形变圆时,迅速去除胰酶,添加 1 mL 含血清 RPMI1640 培养基,在吹打均匀后,均匀移至新的培养瓶中,添加 5 mL RPMI1640 完全培养基,培养条件同上。

1.3 检测项目与方法

1.3.1 人结直肠癌 LoVo 细胞增殖情况 采用 CCK-8 试剂盒检测。灭菌 96 孔板每孔注入 100 μL 生长良好的 LoVo 细胞(浓度 5.5×10^4 个/mL),置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 无菌恒温培养箱中;10 h 后弃去旧液更换含 1%胎牛血清的培养液,继续培养 24 h 后,将上述细胞分为 7 组,每组设立 3 个复孔,每组健脾复方作用浓度分别为 0、10 mg/mL、80 mg/mL、160 mg/mL、500 mg/mL、1 000 mg/mL、1 500 mg/mL。培养 48 h 后,吸弃旧液,加入 90 μL RPMI1640 无血清培养基和 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 3 h 后,用酶联检测仪(双波长 490 nm/630 nm)检测吸光值 OD,统计细胞生长抑制率。计算公式:细胞生长抑制率(%) = $1 - [A(\text{加药}) - A(\text{空白})] / [A(0 \text{ 加药}) - A(\text{空白})] \times 100$;A(加药)指具有细胞、CCK-8 溶液和药物溶液的孔的吸光度,A(空白)指具有培养基和 CCK-8 溶液而没有细胞的孔的吸光度,A(0 加药)指具有细胞、CCK-8 溶液而没有药物溶液的孔的吸光度。

1.3.2 人结直肠癌 LoVo 细胞侵袭情况 采用 Transwell 侵袭法检测。将冻存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱的基质胶置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 无菌条件下过夜(24 h);取 300 μL RPMI1640 无血清培养基,加入 60 μL Matrigel 混匀,加入上室各 150 μL ;放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中,孵育 5 h;消化细胞,用 RPMI1640 无血清培养基洗涤 3 次,计数,以含有不同浓度的健脾复方的 RPMI1640 无血清培养基调配成细胞悬液(细胞浓度为 3.6×10^5 个/mL),分别设立空白对照组、低浓度组、中浓度组和高浓度组;每孔加入 150 μL 细胞悬液;下室中加入 500 μL 含有 20%FBS 条件培养基;37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中,孵育 36 h;取出 Transwell 用 PBS 洗 2 次,85%甲醇固定 50 min,4 $^{\circ}\text{C}$;加入结晶紫(0.1%)染色 20 min,PBS 洗 2 次,用棉球擦去小室上表面细胞,显微镜下观察小室底部细胞并计数,每个小室随机取 3 个镜下计数,计算其平均数。

1.3.3 Transwell 迁移法 实验步骤同上述侵袭方法,且不需铺基质胶。

1.3.4 人结直肠癌 LoVo 细胞 MALAT1 表达情况 采用 RT-PCR 法检测。不同浓度健脾复方作用于 LoVo 细胞 48 h 后,用 TRIZOL 分别提取不同组别 RNA,每管统一定量 2 μ g,逆转录(37 $^{\circ}$ C 15 min, 85 $^{\circ}$ C 5 s,4 $^{\circ}$ C 10 min)。RT-PCR 设定每孔 25 μ L 体系,反应条件:95 $^{\circ}$ C 30 s,循环 1 次;95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,循环 40 次;95 $^{\circ}$ C 15 min,60 $^{\circ}$ C 30 s,循环 1 次。反应结束后确认扩增曲线和溶解曲线,并分析 CT 值。

1.4 统计学方法

采用 GraphPad. Prism 5 软件统计分析数据并制图, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞增殖的作用

在健脾复方作用 48 h 后,通过 CCK-8 法检测 LoVo 细胞增殖情况。经统计发现,LoVo 细胞生长抑制率随着健脾复方浓度的增加而升高,IC₅₀ 值为 240 mg/mL;根据 IC₅₀ 值,在后续实验中健脾复方

低、中、高浓度组的浓度依次为 60 mg/mL、120 mg/mL、240 mg/mL。见图 1。

2.2 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞侵袭的作用

随着健脾复方浓度的升高,LoVo 细胞的侵袭能力不断下降。相对于空白对照组,健脾复方低浓度组、健脾复方中浓度组、健脾复方高浓度组中到达 Transwell 小室底部的 LoVo 细胞数量明显减少,其中高浓度组细胞数量最少,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见图 2。

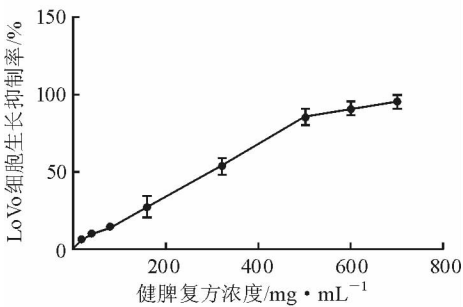


图 1 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞增殖的作用

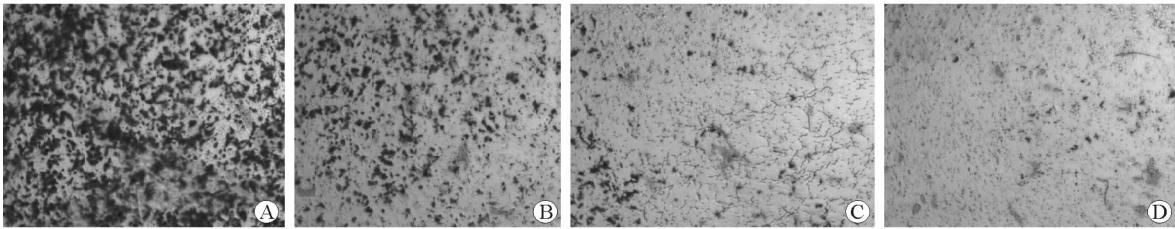


图 2 健脾复方对人结直肠癌细胞 LoVo 细胞侵袭能力的作用 $\times 100$ A 空白对照组 B 健脾复方低浓度组 C 健脾复方中浓度组 D 健脾复方高浓度组

2.3 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞迁移的作用

随着健脾复方浓度的升高,LoVo 细胞的迁移能力受到显著抑制。相对于空白对照组,健脾复方

低浓度组、中浓度组、高浓度组中到达 Transwell 小室底部 LoVo 细胞数量明显下降,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。见图 3。

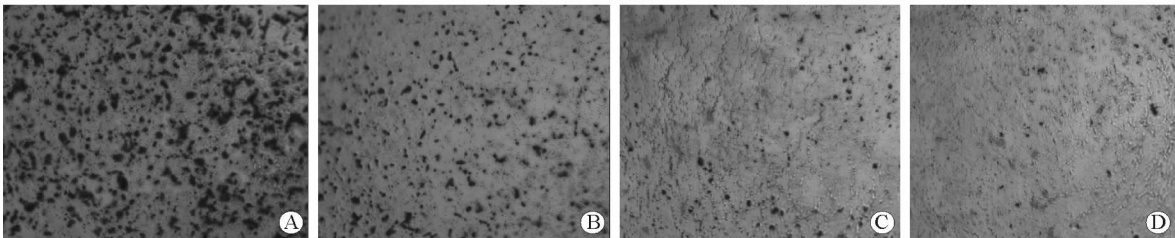


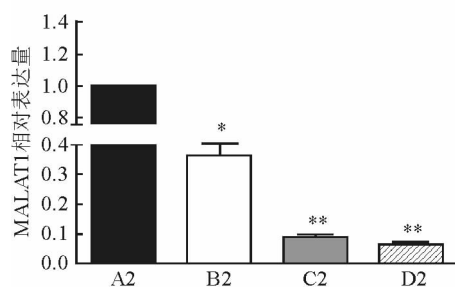
图 3 健脾复方对人结直肠癌细胞 LoVo 细胞迁移能力的作用 $\times 100$ A 空白对照组 B 健脾复方低浓度组 C 健脾复方中浓度组 D 健脾复方高浓度组

2.4 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞 MALAT1 表达的影响

与空白对照组相比,健脾复方低浓度组已显示出抑制 LoVo 细胞中 MALAT1 表达的作用($P<$

0.05),而在中浓度组和高浓度组中对 MALAT1 的抑制作用更加显著,差异具有统计学意义($P<0.01$)。随着健脾复方浓度升高,LoVo 细胞中 MALAT1 的表达受到抑制,MALAT1 的表达水平

与健脾复方浓度呈负相关。



注:与空白对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图 4 健脾复方对人结直肠癌 LoVo 细胞 MALAT1 表达的作用 A 空白对照组 B 健脾复方低浓度组 C 健脾复方中浓度组 D 健脾复方高浓度组

3 讨论

结直肠癌晚期患者发生侵袭转移是临床工作中亟需解决的问题,它是一个涉及多种基因和蛋白,具有不同作用机制,多条信号通路共同作用的复杂过程。研究人员从多种角度挖掘关键蛋白和 RNA 的作用,期望揭示结直肠癌侵袭转移的机制。MALAT1 定位于人染色体 11q13,在结直肠癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤组织中高表达^[7]。MALAT1 在多种肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色,特别是近年来在结直肠癌的侵袭转移及临床诊断中得到深入研究^[8-9]。MALAT1 在结直肠癌中的表达水平高于腺瘤,其表达水平与结直肠癌的转移程度呈正相关^[10]。细胞实验表明,MALAT1 在细胞侵袭与转移中发挥重要作用^[11]。研究发现,敲除 MALAT1 可抑制 β -链蛋白(β -catenin)从细胞质到细胞核的移位,导致 C-myc、基质金属蛋白酶 7 (MMP7)表达水平下降,从而实现对 Wnt/ β -catenin 信号通路的负性调控,并最终抑制结直肠癌侵袭和转移,而当 MALAT1 过表达时则恰好相反^[12-13]。MALAT1 可通过多种方式和途径介导结直肠癌细胞侵袭转移^[14-15]。杨孜欢等^[16]发现,通过调节 MALAT1 可影响基因 Rac1b 表达,而 Rac1b 高表达有利于间质化发生,进而促进结直肠癌侵袭转移。肿瘤细胞在侵袭转移过程中亦与血管新生密切相关,上调人结直肠癌细胞 SW480 中 MALAT1 表达水平,能够促进血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)蛋白表达,促进血管形成^[17]。标志性蛋白有 Ecadherin 和 Vimentin,其含量发生变化伴随上皮间质转化,可影响结直肠癌细胞侵袭转移^[18]。与 VEGF 密切相关的血管生成有利于结直肠癌细胞侵袭转移,可通过靶向环氧化酶-2(COX-2)/前列腺素 E2(PGE2)/ β -catenin 通路调

节人结直肠癌细胞 HCT116 侵袭转移^[19]。MMP7 有利于降解胞外基质,促进结直肠癌细胞冲破胞外阻拦而发生转移,MMP7 蛋白在人结直肠的正常黏膜、腺瘤、癌组织中表达水平依次升高,且淋巴结和远处转移组织中 MMP7 含量均高于结直肠癌未转移组织^[20]。中医药防治结直肠癌的研究表明,针对“脾虚证”可通过健脾防止结直肠癌的发生发展,改善患者生活质量,抑制远处转移,从而延长患者生存期^[21-22]。以健脾为核心的方剂在结直肠癌临床治疗和基础研究中得到深入研究。健脾方剂可以通过多种环节和通路调控结直肠癌侵袭转移。体外实验发现,健脾解毒方可以抑制 COX-2 表达,进而阻断 β -catenin 在 LoVo 细胞核中积累,下调 MMP7 表达,从而发挥抑制肿瘤转移作用^[23]。一项体内研究显示,健脾复方可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,降低 MMP7 蛋白表达,进而抑制裸鼠皮下移植瘤的生长^[24]。

本研究发现,健脾复方能抑制人结直肠癌 LoVo 细胞增殖、侵袭和转移,并且抑制 MALAT1 基因表达。健脾复方显示出抑制结直肠癌细胞生长及转移的作用,并且其抑制作用随着健脾复方浓度升高而增强。健脾复方对结直肠癌细胞的抑制作用在 Transwell 侵袭及迁移实验的高浓度组中体现尤为显著。健脾复方抑制肠癌侵袭转移的作用机制可能是通过调节 MALAT1 这一环节实现,这为进一步揭示 MALAT1 在侵袭转移中的作用和机制奠定了基础。

参 考 文 献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- 2 周晓东, 吕农华. 大肠癌的流行病学研究现状[J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 11: 149-151.
- 3 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25: 1-8.
- 4 李洲宇, 梁启廉, 周圆, 等. 1290 例大肠癌临床流行病学特征的分析[J]. 医学研究杂志, 2012, 41: 73-76.
- 5 Hsu CW, King TM, Chang MC, et al. Factors that influence survival in colorectal cancer with synchronous distant metastasis [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75: 370-375.
- 6 Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder [J]. Dig Dis, 2011, 29: 222-228.
- 7 Court F, Baniol M, Hagegen H, et al. Long-range chromatin interactions at the mouse Igf2/H19 locus reveal a novel paternally expressed long non-coding RNA [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39: 5893-5906.

- screening, management, and outcome [J]. Transplantation, 2000, 69: 1873-1881.
- 5 Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12: 11-13.
- 6 Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: Risk and benefit of anticoagulant therapy [J]. Gastroenterology, 2001, 120: 490-497.
- 7 张红, 韩静, 张晓岚, 等. 《2015 年日本胃肠病学会肝硬化循证医学临床实践指南》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32: 1659-1663.
- 8 Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation [J]. J Hepatol, 2012, 57: 203-212.
- 9 Manzella A, Ohtomo K, Monzawa S, et al. Schistosomiasis of the liver [J]. Abdom Imaging, 2008, 33: 144-150.
- 10 Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J, et al. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension [J]. Ann Hepatol, 2007, 6: 28-36.
- 11 林国帅, 徐琴, 赵淑一, 等. 肝硬化合并门静脉血栓形成的临床特点及其相关危险因素分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24: 513-517.
- 12 Dai J, Qi X, Li H, et al. Role of D-dimer in the development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A meta-analysis [J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21: 165-174.
- 13 Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development [J]. J Hepatol, 2009, 51: 682-689.
- 14 盛亚娜, 张庆瑜. 内镜注射硬化剂发生门静脉血栓形成并发症五例报告 [J]. 天津医药, 2001, 29: 440-441.
- 15 Lai W, Lu SC, Li GY, et al. Anticoagulation therapy prevents portal-splenic vein thrombosis after splenectomy with gastroesophageal devascularization [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18: 3443-3450.
- 16 Qi X, Han G, Wang J, et al. Degree of portal vein thrombosis [J]. Hepatology, 2010, 51: 1089-1090.

收稿日期: 2017-06-03)

(本文编辑: 林磊)

(上接第 385 页)

- 8 常建兰, 李祖国, 王晓燕, 等. p53, malat1, ki-67 和 β -catenin 基因 mRNA 检测在大肠癌分子诊断中的意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 3849-3854.
- 9 田智, 刘亮华, 廖江涛. 长链非编码核糖核酸 Malat-1, p21 和 GAS5 在大肠癌组织中的表达及其诊断价值 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2017, 46: 10-14.
- 10 Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. Med Oncol, 2012, 29: 1810-1816.
- 11 Fan Y, Shen B, Tan M, et al. TGF-beta-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12 [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20: 1531-1541.
- 12 Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated wnt/b-catenin signal pathway [J]. PLoS One, 2013, 8: e78700.
- 13 季青, 刘宣, 周利红, 等. 健脾解毒方通过抑制 MALAT1 介导的 β -catenin 信号通路抗大肠癌侵袭转移 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30: 3877-3880.
- 14 靖琳, 任建琳, 季青, 等. 长链非编码 RNA 调控结直肠癌侵袭与转移机制的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2015, 35: 334-337.
- 15 黄劲龙, 沈建箴. 长链非编码 RNA MALAT-1 在肿瘤中的作用及其机制研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43: 161-165.
- 16 杨孜欢, 冯杏芝, 方乐堃, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 调控 Rac1b 表达与结直肠癌侵袭和转移的关系 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31: 1417-1421.
- 17 朱栋良, 尹小平, 王芳元. 长链非编码 RNA-MALAT1 对结直肠癌细胞介导的血管形成的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22: 60-63.
- 18 王雅娟, 胡洁, 赵海燕, 等. EMT 与非 EMT 细胞在大肠癌侵袭转移中的作用 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34: 1165-1170.
- 19 任建琳, 刘宣, 陈文婷, 等. 丹参酮 II A 通过 COX-2/PGE2- β -catenin 通路抑制人肠癌细胞 VEGF 表达 [A]. 中华中医药学会. 发挥中医优势, 注重转化医学——2013 年全国中医肿瘤学术年会论文汇编 [C]. 中华中医药学会, 2013: 6.
- 20 徐胜美, 马红梅, 郭东. MMP-7 在大肠癌中的表达与其侵袭转移的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2009, 24: 570-572.
- 21 陈文婷, 石齐, 侯风刚, 等. 健脾复方联合化疗治疗大肠癌患者疗效指标系统评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16: 146-148.
- 22 陈文婷, 刘宣, 任建琳, 等. 基于聚类分析法的大肠癌术后患者中医用药规律研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34: 101-104.
- 23 刘宣, 周利红, 隋华, 等. 健脾解毒方对大肠癌细胞 COX-2/ β -catenin/MMP-7 信号通路的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50: 65-69.
- 24 任建琳, 吕祥, 陈文婷, 等. 健脾复方通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制裸鼠人大肠癌转移 [J]. 中国医药科学, 2014, 4: 23-25, 28.

(收稿日期: 2017-08-02)

(本文编辑: 周骏)