

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.003
文章编号: 1005-8982(2020)14-0013-06

小檗碱抑制 HCT116 细胞在小鼠 体内增殖的分子机制研究

李艳, 伊航, 蔡轶伦, 林红艳, 刘还秀
(武汉理工大学医院 外科, 湖北 武汉 430070)

摘要: 目的 探究小檗碱抑制人结肠癌 HCT116 细胞在小鼠体内增殖的分子机制。**方法** 将 60 只小鼠随机分为空白组、模型组、对照组、给药组(小檗碱低、中及高剂量组)。除空白组以外的各组小鼠接受右前肢皮下注射 HCT116 细胞悬液 100 μ l, 空白组小鼠同部位注射 100 μ l 磷酸盐缓冲液。小檗碱低、中及高剂量组分别腹腔注射浓度为 1、2 和 4 mg/ml 的小檗碱溶液, 给药标准为 10 ml/kg, 对照组腹腔注射 20 mg/kg 氟尿嘧啶, 空白组和模型组腹腔注射 10 ml/kg 的生理盐水, 各组给药频率均为 1 次/d。**结果** 小檗碱对结肠癌 HCT116 细胞有抑制作用, 其半数抑制浓度为 $(0.24 \pm 0.02) \mu$ mol/L。各组小鼠体重比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中及高剂量组肿瘤长径、短径较模型组短, 体积较模型组小, 呈剂量依赖性改变, 且剂量越大数值越小 ($P < 0.05$)。模型组存活率低于空白组 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中和高剂量组、对照组存活率均高于模型组, 且小檗碱给药组呈剂量依赖性改变 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中及高剂量组肿瘤重量较模型组轻, 且小檗碱给药组呈剂量依赖性 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中及高剂量组均具有较高的抑瘤率, 小檗碱高剂量组较小檗碱低、中剂量组高 ($P < 0.05$), 对照组较小檗碱低、中剂量组高 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中及高剂量组 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量较模型组高 ($P < 0.05$)。小檗碱低、中及高剂量组 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量较模型组高 ($P < 0.05$)。**结论** 小檗碱通过破坏线粒体释放 Cytochrome C, 进而激活凋亡相关蛋白 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达, 诱导肿瘤组织细胞凋亡, 发挥抗肿瘤活性。

关键词: 结肠肿瘤; 小檗碱; 细胞凋亡

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

Molecular mechanism of berberine inhibiting proliferation of HCT116 cells in mice

Yan Li, Hang Yi, Yi-lun Cai, Hong-yan Lin, Huan-xiu Liu

(Department of Surgery, Wuhan University of Technology Hospital, Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of berberine inhibiting proliferation of HCT116 cells in mice. **Methods** Sixty mice were randomly divided into blank group, model group, control group, drug group (the drug groups with low, medium and high berberine). The micro syringe was used to absorb the HCT116 cell suspension 100 μ l and was subcutaneously injected into the right forelimb of all mice except for blank group. The mice in the blank group were subcutaneously injected with 100 μ l PBS, and the treatment drugs were given seven days later. The drug groups with low, medium and high berberine were intraperitoneally injected with concentration of 1, 2 and 4 mg/ml berberine saline solution respectively, and the dosage volume standard is 10 ml/kg. The mice in the control group were injected with 20 mg/kg fluorouracil intraperitoneally. In the blank group and model group,

10 ml/kg of saline solution was injected intraperitoneally once a day. **Results** Berberine inhibited HCT116 cells in vitro, and the IC₅₀ of berberine was 0.24±0.02 μmol/L. Comparison of body weight of mice in the berberine-administered group (low, medium, and high doses), positive drug group, model group, and control group on days 1, 7, 14 and 21 after injection, at different time points within the six groups, there was a difference in body weight between the mice ($P < 0.05$). The tumor long diameter, short diameter and volume of the low, medium and high dose berberine group were lower than those of the model group, and showed a dose-dependent change ($P < 0.05$). Compared with the model group, the survival rates of the low, medium and high dose berberine treatment group and the positive drug group were statistically higher ($P < 0.05$), and the berberine treatment group was dose-dependently altered. The tumor weight of low, medium and high dose berberine groups was lower than that of model group, and the berberine treatment group was dose-dependent ($P < 0.05$). The tumor inhibition rates of the low, middle and high dose berberine group were higher. The high dose berberine group was higher than the low and medium dose berberine group ($P < 0.05$), and the positive control group was higher than the low and medium dose berberine group ($P < 0.05$). The expression of Caspase-9 and Caspase-3 mRNA in berberine group was higher than that in model group ($P < 0.05$). The expression levels of Cytochrome C, Caspase-9 and Caspase-3 protein in berberine group, especially in middle and high dose group, were higher than those in model group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Berberine releases Cytochrome C by destroying mitochondria, and then activates the expression of apoptosis related protein Caspase-9 and Caspase-3, and induces apoptosis of tumor tissue, and then plays anti-tumor activity.

Keywords: colonic neoplasms; berberine; apoptosis

小檗碱又称为黄连素,是传统中药黄连的主要有效成分之一,有研究发现小檗碱在治疗肿瘤方面具有独特的药理学活性^[1],其对多种肿瘤细胞具有不同程度的抑制作用^[2]。本研究在 BALB/C 小鼠皮下种植人结肠癌 HCT116 细胞,复制人结肠癌模型,选择小檗碱作为治疗药物,与常规化疗药物氟尿嘧啶相对照,探索不同剂量的小檗碱治疗结直肠癌的效应及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

人结肠癌 HCT116 细胞(美国模式培养物研究所)培养于 10% GIBCO 胎牛血清、RPMI 1640 完全培养基(上海博升生物科技有限公司)中,于 5% 二氧化碳、37℃ 环境下培养,3 d 传代 1 次。使用胰蛋白酶消化传代细胞,选取第 2 代状态好且处于对数生长期的细胞,以 1 500 r/min 离心 5 min,收集细胞沉淀,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)(北京索莱宝科技有限公司)重悬细胞,重复 3 次,最后一次重悬细胞后细胞计数,使用 PBS 稀释成 5.0×10^6 个/ml 的细胞悬液,使用台盼蓝染色法在显微镜下检测活细胞比率 >95%。

1.2 肿瘤细胞存活率检测

按试剂盒要求配制 MTT 溶液(北京索莱宝科技有限公司),浓度为 5 mg/ml,设 6 个剂量,每个剂量设

3 个平行孔。每孔加入新鲜配制的含 0.5 mg/ml MTT 的无血清培养基 100 μl,37℃ 环境培养 4 h 后弃上清液,每孔加入 100 μl MTT 显色液,570 nm 处波长测定吸光度值。肿瘤细胞抑制率(%) = (空白对照组吸光度值 - 给药组吸光度值) / 空白对照组吸光度值 × 100%,按照中效方程计算半数抑制浓度。

1.3 动物实验

1.3.1 分组 于扬州大学比较医学中心购买 60 只 10 周龄的 BALB/C 雄性小鼠[生产许可证号:SCXK(苏)2014-2017,使用许可证号:321000600002258],体重 24 ~ 26 g,饲养于 SPF 级动物房,严格控制昼夜节律,小鼠可自由摄取食物和无菌饮用水,待小鼠适应环境之后,随机分为空白组(未接受模型复制及任何治疗)、模型组(仅接受模型复制,而不接受任何治疗)、对照组(接受模型复制及氟尿嘧啶治疗)及小檗碱低剂量组、小檗碱中剂量组和小檗碱高剂量组(接受模型复制及小檗碱治疗),每组 10 只。

1.3.2 动物模型复制及给药治疗 用微量注射器吸取 HCT116 细胞悬液 100 μl,空白组以外的小鼠右前肢皮下注射;空白组小鼠在右前肢皮下注射 100 μl PBS,所有小鼠注射完成后正常饲养。

皮下模型复制第 7 天后开始给药,将小檗碱(纯度 ≥ 98%,生产批号:211-195-9,上海信域生物技术有限公司)溶于 DMSO 中,配制浓度为 1、2 和

4 mg/ml, 小檗碱低、中、高剂量组按 10 ml/kg 予以腹腔注射, 对照组小鼠按 20 mg/kg 腹腔注射氟尿嘧啶。空白组和模型组腹腔注射 10 ml/kg 的生理盐水, 给药 1 次/d。每天定时记录小鼠体重变化和小鼠状态, 连续注射 14 d。在第 21 天处死所有小鼠, 期间记录各组小鼠存活状态。

1.4 检测指标

1.4.1 体重和存活率 每 7 天测量 1 次小鼠体重, 观察各组小鼠体重变化, 绘制小鼠体重变化趋势图。同时记录各组小鼠死亡时间, 绘制各组小鼠存活率曲线。

1.4.2 肿瘤大小 记录空白组外的小鼠移植肿瘤大小, 长径为 a, 短径为 b, 计算小鼠肿瘤体积, 肿瘤体积 = $ab^2/2$ 。

1.4.3 药物抑瘤率 称取小鼠皮下移植肿瘤重量, 计算药物抑瘤率, 抑瘤率 = (模型组肿瘤重量 - 给药组肿瘤重量 / 模型组肿瘤重量) × 100%。

1.4.4 mRNA、蛋白表达水平 提取小鼠移植肿瘤 RNA, 采用 qRT-PCR 法检测细胞凋亡相关 mRNA 表达, 如 Caspase-9、Caspase-3。使用 Western blotting 检测细胞凋亡相关蛋白 Caspase-9、Caspase-3 和 Cytochrome C 的表达水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步的两两比较用 LSD-t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 进一步的两两比较用 Bonferroni 法校正检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小檗碱对结肠癌 HCT116 细胞有抑制作用

小檗碱对结肠癌 HCT116 细胞有抑制作用, 其半数抑制浓度为 (0.24 ± 0.02) μmol/L。

2.2 小鼠体重变化情况

各组小鼠注射后的第 1、7、14 和 21 天的体重比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的小鼠体重比较, 差异有统计学意义 ($F = 14.593, P = 0.001$); ②各组小鼠体重比较, 差异有统计学意义 ($F = 16.012, P = 0.000$); ③各组小鼠体重的变化趋势

比较, 差异有统计学意义 ($F = 10.384, P = 0.004$)。见表 1 和图 1。

表 1 各组小鼠体重比较 ($n = 10, g, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 第 1 天 | 第 7 天 | 第 14 天 | 第 21 天 |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 空白组 | 23.51 ± 0.32 | 23.24 ± 0.33 | 23.06 ± 0.43 | 23.29 ± 0.41 |
| 模型组 | 22.82 ± 0.33 | 22.59 ± 0.29 | 22.01 ± 0.39 | 21.23 ± 0.39 |
| 小檗碱低剂量组 | 22.65 ± 0.30 | 22.85 ± 0.31 | 22.25 ± 0.37 | 21.85 ± 0.37 |
| 小檗碱中剂量组 | 22.59 ± 0.32 | 22.74 ± 0.31 | 22.42 ± 0.33 | 21.89 ± 0.40 |
| 小檗碱高剂量组 | 22.20 ± 0.31 | 22.52 ± 0.30 | 22.69 ± 0.36 | 22.65 ± 0.35 |
| 对照组 | 22.54 ± 0.29 | 22.84 ± 0.34 | 22.76 ± 0.41 | 21.77 ± 0.40 |

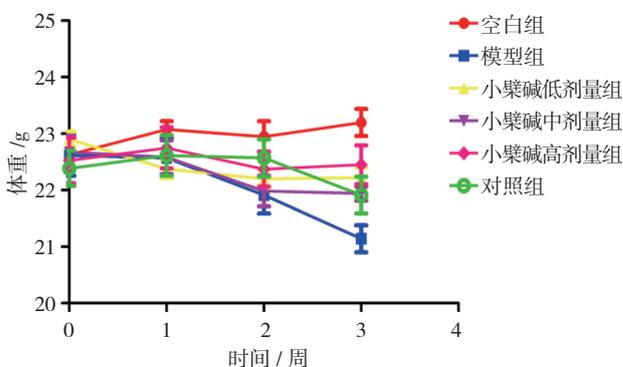


图 1 各组小鼠体重变化趋势 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

2.3 各组小鼠皮下肿瘤体积比较

各组小鼠肿瘤长径、短径和体积比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 小檗碱低、中及高剂量组小鼠肿瘤长径、短径较模型组短, 体积较模型组小。呈剂量依赖性改变, 且剂量越大数值越小 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠肿瘤长短径及体积比较

($n = 10, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 肿瘤长径/mm | 肿瘤短径/mm | 肿瘤体积/cm ³ |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 模型组 | 15.67 ± 2.21 | 12.31 ± 2.08 | 1.16 ± 0.27 |
| 小檗碱低剂量组 | 13.43 ± 2.72 ^{①②③} | 10.63 ± 2.97 ^{①②③} | 0.76 ± 0.37 ^{①②③} |
| 小檗碱中剂量组 | 12.59 ± 2.09 ^{①②③} | 10.15 ± 2.26 ^{①②③} | 0.65 ± 0.32 ^{①②③} |
| 小檗碱高剂量组 | 11.79 ± 1.82 ^{①③} | 8.85 ± 1.67 ^{①③} | 0.57 ± 0.21 ^① |
| 对照组 | 11.65 ± 1.33 | 10.05 ± 1.47 ^① | 0.59 ± 0.14 ^① |
| F 值 | 6.192 | 3.388 | 7.852 |
| P 值 | 0.001 | 0.017 | 0.000 |

注: ①与模型组比较, $P < 0.05$; ②与小檗碱高剂量组比较, $P < 0.05$; ③与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 各组小鼠存活率比较

空白组小鼠存活率为 100%，模型组小鼠为 50%，小檗碱低剂量组小鼠为 59%，小檗碱中剂量组小鼠为 62%，小檗碱高剂量给药组小鼠为 67%，对照组小鼠为 66%，经 χ^2 检验，差异有统计学意义 ($\chi^2=11.264$, $P=0.024$)。进一步的两两比较，经 Bonferroni 法校正检验水平，模型组低于空白组 ($P<0.05$)，小檗碱低、中和高剂量组、对照组较模型组高 ($P<0.05$)，且给药组小鼠存活率呈剂量依赖性改变。见图 2。

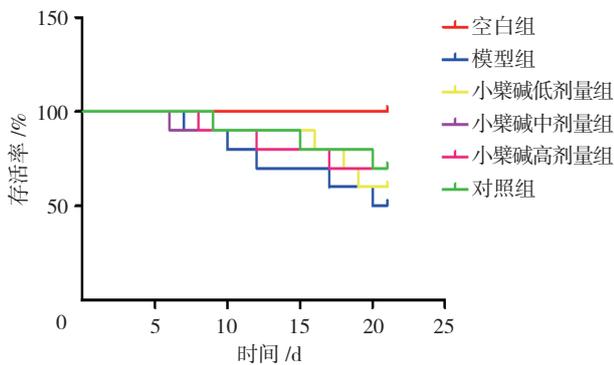


图 2 各组小鼠存活率趋势 (n=10)

2.5 各组小鼠肿瘤重量和抑瘤率比较

各组小鼠肿瘤重量比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，小檗碱低、中及高剂量组较模型组轻，且呈剂量依赖性。各组小鼠抑瘤率比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，小檗碱低、中及高剂量组均具有较高的抑瘤率，小檗碱高剂量组较小檗碱低、中剂量组高 ($P<0.05$)，对照组较小檗碱低、中剂量组高 ($P<0.05$)。小檗碱高剂量组与对照组抑瘤率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，两组抑瘤率相近。见表 3。

表 3 各组小鼠肿瘤重量和抑瘤率比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 肿瘤重量/g | 抑瘤率/% |
|---------|----------------------------|----------------------------|
| 模型组 | 3.24 ± 1.04 | - |
| 小檗碱低剂量组 | 2.93 ± 1.67 ^{①②③} | 34.26 ± 3.67 ^{②③} |
| 小檗碱中剂量组 | 2.32 ± 1.39 ^{①②③} | 43.83 ± 4.29 ^{②③} |
| 小檗碱高剂量组 | 1.45 ± 1.42 ^{①③} | 50.62 ± 4.88 |
| 对照组 | 1.75 ± 1.37 ^① | 49.08 ± 4.63 |
| F 值 | 2.964 | 28.305 |
| P 值 | 0.030 | 0.000 |

注：①与模型组比较， $P<0.05$ ；②与小檗碱高剂量组比较， $P<0.05$ ；③与对照组比较， $P<0.05$ 。

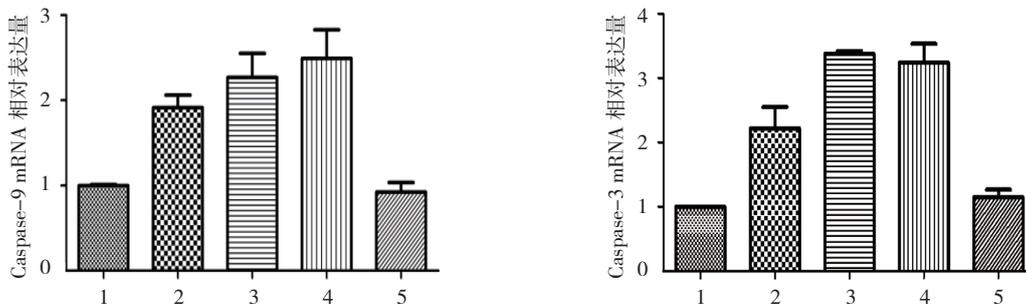
2.6 各组小鼠肿瘤组织 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量比较

各组小鼠肿瘤组织 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，小檗碱低、中及高剂量组较模型组高。对照组与模型组肿瘤组织 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4 和图 3。

表 4 各组小鼠肿瘤组织 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | Caspase-9 | Caspase-3 |
|---------|----------------------------|----------------------------|
| 模型组 | 1.00 ± 0.02 | 1.00 ± 0.03 |
| 小檗碱低剂量组 | 1.86 ± 0.07 ^{①②③} | 2.16 ± 0.09 ^{①②③} |
| 小檗碱中剂量组 | 2.14 ± 0.11 ^{①②③} | 3.24 ± 0.15 ^{①②③} |
| 小檗碱高剂量组 | 2.32 ± 0.14 ^{①③} | 3.13 ± 0.12 ^{①③} |
| 对照组 | 0.92 ± 0.04 | 1.18 ± 0.05 |
| F 值 | 406.143 | 780.765 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 |

注：①与模型组比较， $P<0.05$ ；②与小檗碱高剂量组比较， $P<0.05$ ；③与对照组比较， $P<0.05$ 。



1: 模型组; 2: 小檗碱低剂量组; 3: 小檗碱中剂量组; 4: 小檗碱高剂量组; 5: 对照组。

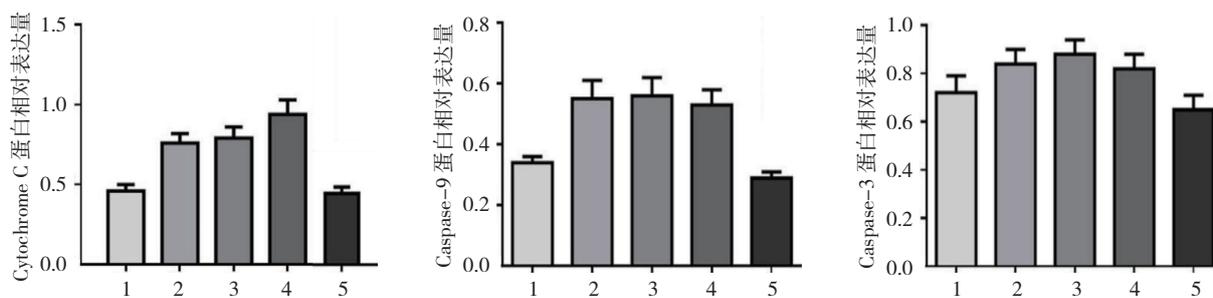
图 3 各组小鼠肿瘤组织 Caspase-9、Caspase-3 mRNA 的相对表达量比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

2.7 各组小鼠肿瘤组织 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量比较

各组小鼠肿瘤组织 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义

表 5 各组小鼠肿瘤组织 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | Cytochrome C | Caspase-9 | Caspase-3 |
|---------|--------------|-------------|-------------|
| 模型组 | 0.45 ± 0.03 | 0.35 ± 0.02 | 0.72 ± 0.04 |
| 小檗碱低剂量组 | 0.70 ± 0.04 | 0.52 ± 0.03 | 0.81 ± 0.06 |
| 小檗碱中剂量组 | 0.75 ± 0.08 | 0.53 ± 0.05 | 0.83 ± 0.06 |
| 小檗碱高剂量组 | 0.95 ± 0.10 | 0.50 ± 0.04 | 0.79 ± 0.05 |
| 对照组 | 0.40 ± 0.05 | 0.28 ± 0.01 | 0.64 ± 0.02 |
| F 值 | 5.102 | 4.398 | 4.012 |
| P 值 | 0.002 | 0.004 | 0.007 |



1: 模型组; 2: 小檗碱低剂量组; 3: 小檗碱中剂量组; 4: 小檗碱高剂量组; 5: 对照组。

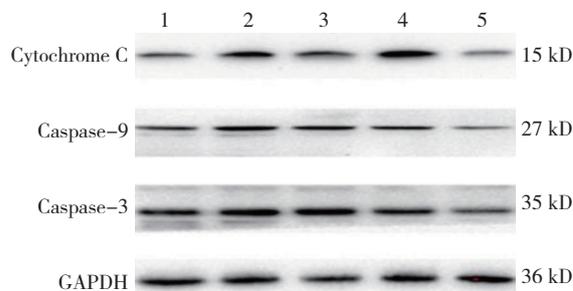
图 5 各组小鼠肿瘤组织中 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

3 讨论

结直肠癌作为一种难治愈、易复发和转移的癌症, 在全球致死性癌症高居前列, 同时随着我国人口老龄化和生活水平的上升, 结直肠癌发病率呈逐渐上升趋势^[3-4]。目前临床上对于结直肠癌的治疗方案主要为手术治疗结合药物放化疗, 5-氟尿嘧啶是目前临床首选的结直肠癌药物, 可抑制胸腺嘧啶合成酶的活性, 阻止脱氧尿苷酸转变为脱氧胸苷酸, 干扰 DNA 的合成, 抑制肿瘤细胞的生长^[5-8]。

本研究在小鼠皮下注射人结肠癌 HCT116, 复制了小鼠结肠癌移植模型, 探究药物治疗作用机制。选择传统中药小檗碱, 采用不同浓度小檗碱和常规化疗药物 5-氟尿嘧啶给药。复制模型后小鼠体重呈逐渐下降趋势, 同时对照组小鼠前 2 周体重变化不大, 在第 3 周小鼠体重下降, 这可能与化疗药物氟尿嘧啶的毒性有关, 小鼠主要表现为蜷缩, 毛发发灰, 这与

($P < 0.05$), 小檗碱低、中及高剂量组较模型组高。对照组与模型组肿瘤组织 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5 和图 4、5。



1: 模型组; 2: 小檗碱低剂量组; 3: 小檗碱中剂量组; 4: 小檗碱高剂量组; 5: 对照组。

图 4 各组小鼠肿瘤组织 Cytochrome C、Caspase-9 及 Caspase-3 蛋白表达

KUBICKA^[9]的研究结果相似。小鼠造模后 3 周, 能够形成皮下肿瘤, 在移植肿瘤的荷瘤压力下小鼠出现了不同程度的萎靡和死亡, 模型组有 50% 的死亡率, 同时小檗碱不同剂量给药组小鼠存活率呈依赖性。本研究发现对照组小鼠抑瘤率较高, 这可能与氟尿嘧啶抑制细胞增殖肿瘤细胞生长有关。但笔者发现对照组小鼠存在副作用, 主要表现为小鼠在治疗后期出现摄食量减少和体重下降, 同时出现蜷缩和毛色不亮, 同时小檗碱呈剂量依赖性地抑制小鼠皮下肿瘤组织生长, 且高剂量小檗碱给药组的抑瘤率接近阳性对照组。

Caspase-3 是细胞凋亡过程中激活的关键激酶, 也是细胞凋亡的效应因子。激活的 Caspase-3 可作用于 PARP 底物, 使其发生水解, 产物可促进细胞骨架降解 DNA^[10]。而 Caspase-9 可直接激活 Caspase-3, 形成级联反应, 促进癌细胞发生凋亡^[11]。为了探究小檗碱抑制小鼠皮下移植肿瘤生长的机制, 本研究提

取小鼠移植肿瘤组织的 mRNA, 检测细胞凋亡相关蛋白、基因表达水平。结果发现, 模型组 Caspase-9 和 Caspase-3 mRNA 处于低表达水平, 小檗碱给药后能够促进 Caspase-9 和 Caspase-3 mRNA 的表达, 但阳性药物氟尿嘧啶无法促其表达。检测细胞凋亡相关蛋白 Cytochrome C、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达水平, 结果发现在小檗碱低、中、高剂量组中小鼠肿瘤组织 Cytochrome C 蛋白水平较模型组上升, 这说明肿瘤组织线粒体出现破损, 导致 Cytochrome C 蛋白外泄至胞浆, 这可能进一步引起肿瘤细胞的凋亡, 另外, 小檗碱给药后能够诱导 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达水平上升, 进一步加剧肿瘤细胞凋亡, 而阳性药物 5- 氟尿嘧啶不具备破坏线粒体释放 Cytochrome C 和诱导 Caspase-9 和 Caspase-3 表达的功能, 这与 MOGHIMPOUR 等^[12]的研究结果相似。可能的原因是 5- 氟尿嘧啶发挥抗肿瘤活性的主要机制是干扰肿瘤细胞 DNA 的合成。

综上所述, 本研究发现小檗碱通过破坏线粒体释放 Cytochrome C, 进而激活凋亡相关蛋白 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达, 诱导肿瘤组织发生细胞凋亡, 进而发挥抗肿瘤活性。

参 考 文 献:

- [1] 高世勇, 吕春雨, 吴爽, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报 (自然科学版), 2017, 33(1): 1-3.
- [2] 方慧华, 李洪娇, 何小蕾, 等. 小檗碱及其衍生物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(6): 429-433.
- [3] DALERBA P, SAHOO D, PAIK S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 211-222.

- [4] 蔡金伟, 周应生. 结肠癌患者 Ki-67, IGF-2 表达与结肠癌相关分期的关联性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(3): 281-283.
- [5] CHEN Z, HAN S, HUANG W, et al. MicroRNA-215 suppresses cell proliferation, migration and invasion of colon cancer by repressing yin-yang 1[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2016, 479(3): 482-488.
- [6] AFRIN S, GIAMPIERI F, GASPARRINI M, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of edible berries: a focus on colon cancer prevention and treatment[J]. Molecules, 2016, 21(2): 169-172.
- [7] 王卫东. 5- 氟尿嘧啶类抗癌药物的分子修饰研究进展 [J]. 药学进展, 2008, 32(12): 536-542.
- [8] ZHANG J T, ZHOU W L, HE C, et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis of colorectal cancer cells[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): DOI : 10.4238/gmr.15017326.
- [9] KUBICKA S. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial[J]. Strahlentherapie Und Onkologie, 2016, 192(7): 505-506.
- [10] LIU J, WU Y, WANG B, et al. High levels of glucose induced the Caspase-3/PARP signaling pathway, leading to apoptosis in human periodontal ligament fibroblasts[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2013, 66(2): 229-237.
- [11] ZOU H, YANG R, HAO J, et al. Regulation of the Apaf-1/Caspase-9 apoptosome by Caspase-3 and XIAP[J]. J Biol Chem, 2003, 278(10): 8091-8098.
- [12] MOGHIMPOUR E, REZAEI M, RAMEZANI Z, et al. Transferrin targeted liposomal 5-fluorouracil induced apoptosis via mitochondria signaling pathway in cancer cells[J]. Life Sciences, 2018, 194(1): 104-110.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李艳, 伊航, 蔡轶伦, 等. 小檗碱抑制 HCT116 细胞在小鼠体内增殖的分子机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 13-18.