

# 二十二碳六烯酸逆转食管癌Eca109/DDP细胞对顺铂耐药的机制

张徐宁, 戴翠萍, 夏前正, 韩雪花, 季宁东

张徐宁, 戴翠萍, 夏前正, 季宁东, 淮阴卫生高等职业技术学校 淮安市消化道肿瘤重点实验室 江苏省淮安市 223300  
韩雪花, 淮安市第二人民医院 江苏省淮安市 223001  
张徐宁, 副教授, 主要从事肿瘤方面的研究。  
江苏省淮安市科技局科技支撑基金资助项目, No. HAS2009002-1  
江苏省卫生厅医学科技发展基金资助项目, No. J200912  
作者贡献分布: 张徐宁与季宁东负责课题设计; 戴翠萍、夏前正及韩雪花负责耐药细胞株构建、MTT以及Western blot检测; 数据分析、论文撰写由张徐宁与戴翠萍完成。  
通讯作者: 张徐宁, 副教授, 223300, 江苏淮安市黄河西路2号, 淮阴卫生高等职业技术学校, 淮安市消化道肿瘤重点实验室。  
hyzxn@aliyun.com  
电话: 0517-84920540  
收稿日期: 2013-09-02 修回日期: 2013-10-20  
接受日期: 2013-11-11 在线出版日期: 2013-11-28

## Mechanisms underlying reversal effect of docosahexaenoic acid on cisplatin resistance in human esophageal carcinoma cell line Eca109/DDP

Xu-Ning Zhang, Cui-Ping Dai, Qian-Zheng Xia, Xue-Hua Han, Ning-Dong Ji

Xu-Ning Zhang, Cui-Ping Dai, Qian-Zheng Xia, Ning-Dong Ji, Huaiyin Advanced Vocational and Technical Hygiene School; Huaian Key Laboratory of the Tumor of Digestive System, Huaian 223300, Jiangsu Province, China  
Xue-Hua Han, Department of Pathology, Huaian Second People's Hospital, Huaian 223001, Jiangsu Province, China  
Supported by: the Science and Technology Bureau of Huaian City, No. HAS2009002-1; the Medical Science and Technology Development Foundation of Jiangsu Provincial Department of Health, No. J200912  
Correspondence to: Xu-Ning Zhang, Associate Professor, Huaian Key Laboratory of the Tumor of Digestive System, Huaiyin Advanced Vocational and Technical Hygiene School, 2 Huaihe West Road, Huaian 223300, Jiangsu Province, China. hyzxn@aliyun.com  
Received: 2013-09-02 Revised: 2013-10-20  
Accepted: 2013-11-11 Published online: 2013-11-28

## Abstract

**AIM:** To establish a cisplatin (DDP)-resistant human esophageal carcinoma cell line (Eca109/DDP) and to explore the mechanisms responsible for the reversal effect of docosahexaenoic

acid (DHA) on DDP resistance.

**METHODS:** A DDP-resistant esophageal cancer cell line (Eca109/DDP) was established by exposure of Eca109 cells to gradually increasing doses of DDP. The effects of DHA on cell proliferation and DDP resistance in Eca109/DDP cells were determined by MTT assay. The expression level of P-glycoprotein (P-gp) was detected by Western blot.

**RESULTS:** After 6 mo of induction, Eca109 cells in culture medium containing 1  $\mu\text{g/mL}$  DDP grew stably and the resistant index was 15.9. DHA at concentrations  $< 1.560 \mu\text{g/mL}$  had no obvious inhibition on Eca109/DDP cells ( $P > 0.05$ ); however, DHA could enhance the cytotoxicity of DDP to Eca109/DDP cells in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). The half inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) for DDP in Eca109/DDP cells was  $3.50 \mu\text{g/mL} \pm 1.04 \mu\text{g/mL}$ . When combined with 0.195  $\mu\text{g/mL}$ , 0.390  $\mu\text{g/mL}$ , 0.780  $\mu\text{g/mL}$ , or 1.560  $\mu\text{g/mL}$  of DHA, the  $\text{IC}_{50}$  for DDP decreased from  $1.99 \mu\text{g/mL} \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$  to  $0.83 \mu\text{g/mL} \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$  ( $P < 0.05$ ). DHA significantly increased the reversal index and down-regulate the expression of P-gp in Eca109/DDP cells ( $0.99 \pm 0.12$  vs  $0.52 \pm 0.08$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** DHA possesses a reversal effect on DDP resistance in Eca109/DDP cells by down-regulating the expression of P-gp and enhancing the killing effect of DDP on drug-resistant cells.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Docosahexaenoic acid; Multidrug resistance; Eca109/DDP; Cisplatin; P-gp

Zhang XN, Dai CP, Xia QZ, Han XH, Ji ND. Mechanisms underlying reversal effect of docosahexaenoic acid on cisplatin resistance in human esophageal carcinoma cell line Eca109/DDP. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(33): 3695-3699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3695.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i33.3695>

## ■背景资料

顺铂(cisplatin, DDP)是临床上食管癌化疗的首选药物,但食管癌细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)降低了化疗药物的疗效。使用MDR逆转剂是克服MDR方法之一。目前在体外实验有效的逆转剂因其不良反应太大而不宜在临床开展。肿瘤多药耐药是指肿瘤细胞在接受化疗过程中,一旦对某种化疗药物产生耐药性,便同时对其他结构上无关、作用机制各异的药物均产生交叉耐药的广谱耐药现象。多药耐药是导致肿瘤化疗失败的主要原因之一,其耐药机制是多种因素综合的结果。

## ■同行评议者

张力为,教授,新疆医科大学第一附属医院胸外科

## ■ 研发前沿

化疗药物的多药耐药性是导致化疗最终失败的主要原因。探讨多药耐药的机制以及寻找对人体不良反应小逆转剂是当今研究的热点和重点,也是当今化疗药物使用效果不理想所亟待解决的问题。

## 摘要

**目的:** 构建食管癌耐药细胞株,探讨二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)逆转人食管癌Eca109/顺铂(cisplatin, DDP)细胞对DDP的耐药作用及其机制。

**方法:** 采用递增顺铂药物质量浓度持续作用诱导法建立耐顺铂细胞株;MTT法检测DHA对Eca109/DDP细胞增殖影响,计算耐药逆转作用,Western blot检测Eca109/DDP细胞膜P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达水平。

**结果:** 历经6 mo的诱导, Eca109细胞能在含1  $\mu\text{g/mL}$  DDP的培养基中稳定生长,耐药指数(resistant index, RI)为15.9; DHA浓度在1.560  $\mu\text{g/mL}$ 以下,对Eca109/DDP细胞的生长无显著抑制作用( $P>0.05$ ),但与DDP联合应用能增加DDP对Eca109/DDP细胞的毒性且呈浓度依赖性( $P<0.05$ ); 1  $\mu\text{g/mL}$  DDP对Eca109/DDP细胞的半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )为3.50  $\mu\text{g/mL} \pm 1.04 \mu\text{g/mL}$ ,当分别与0.195、0.390、0.780、1.560  $\mu\text{g/mL}$ 的DHA联合应用时,对Eca109/DDP细胞的半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )从1.99  $\mu\text{g/mL} \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$ 降低到0.83  $\mu\text{g/mL} \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$  ( $P<0.05$ ),提高逆转指数,并能显著抑制Eca109/DDP细胞P-gp表达水平, P-gp相对表达量从 $0.99 \pm 0.12$ 降至 $0.52 \pm 0.08$  ( $P<0.05$ )。

**结论:** DHA与DDP联合应用通过下调Eca109/DDP细胞P-gp的表达水平逆转对DDP的耐药,促进DDP对耐药细胞的杀伤作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 二十二碳六烯酸; 多药耐药; Eca109/DDP; 顺铂; P-糖蛋白

**核心提示:** 二十二碳六烯酸随着浓度逐渐增高则表现出对Eca109/顺铂(cisplatin, DDP)细胞的增殖抑制作用,且呈浓度依赖性。而对肿瘤细胞无杀伤作用的二十二碳六烯酸与1  $\mu\text{g/mL}$ 顺铂联用,可以逆转Eca109/DDP细胞的耐药性,且呈浓度依赖性,同时能显著下调P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)蛋白表达水平。初步探讨了二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid)通过下调Eca109/DDP细胞膜上P-gp的过度表达逆转肿瘤细胞的多药耐药机制。

张徐宁, 戴翠萍, 夏前正, 韩雪花, 季宁东. 二十二碳六烯酸逆转食管癌Eca109/DDP细胞对顺铂耐药的机制. 世界华人消化杂志 2013; 21(33): 3695-3699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3695.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i33.3695>

## 0 引言

我国是食管癌的高发地带,其发病率居世界之首<sup>[1]</sup>。顺铂(cisplatin, DDP)是临床上食管癌化疗的首选药物,但食管癌细胞的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)降低了化疗药物的疗效<sup>[2]</sup>。使用MDR逆转剂是克服MDR方法之一。目前在体外实验有效的逆转剂因其不良反应太大而不宜在临床开展。本研究以耐顺铂的食管癌细胞Eca109/DDP为对象,探讨二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)逆转Eca109/DDP细胞对DDP的耐药作用及机制,旨在为寻找高效、低毒肿瘤多药耐药逆转剂提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 食管癌细胞株Eca109、蛋白提取试剂盒、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒均购自南京凯基生物科技发展有限公司;二十二碳六烯酸(DHA)购自美国Sigma公司;注射用顺铂(DDP 10 mg/2 mL)购自山东齐鲁制药有限公司;RPMI 1640细胞培养液购自美国Gibco公司;小牛血清购自上海生物工程有限公司;四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)购自美国Amresco公司;二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)购自上海久亿化学试剂有限公司;P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)单克隆抗体购自美国Abcam公司;兔甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)多克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的二抗均购自美国Santa Cruz公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 人食管癌细胞Eca109在含有10%小牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素100 U/mL及链霉素100  $\mu\text{g/mL}$ ),置于37  $^{\circ}\text{C}$ 、50 mL/L  $\text{CO}_2$ 的饱和湿度条件下培养。

**1.2.2 食管癌Eca109/DDP耐药细胞的构建:** 采用递增药物质量浓度持续作用诱导法<sup>[3]</sup>构建食管癌Eca109/DDP耐药细胞。取对数生长期的Eca109细胞接种于含顺铂的RPMI 1640培养液中,从低浓度0.02  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP(根据预实验约10%的抑制浓度)开始进行培养,次日更换正常培养液,待其恢复正常生长时,增加顺铂的给药浓度,如此反复冲击,直到细胞能在含1  $\mu\text{g/mL}$  DDP的培养基中稳定生长。

**1.2.3 MTT法检测DHA对Eca109/DDP细胞增殖的影响:** 取对数生长期的Eca109/DDP细胞,

表 1 DHA对Eca109/DDP细胞生长的影响 ( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

分组 ( $\mu\text{g/mL}$ )	A值	IR (%)
对照组	$0.918 \pm 0.051$	—
DHA(0.195)	$0.910 \pm 0.025$	0.915
DHA(0.390)	$0.901 \pm 0.011$	1.852
DHA(0.780)	$0.888 \pm 0.027$	3.312
DHA(1.560)	$0.864 \pm 0.037$	5.861
DHA(3.120)	$0.843 \pm 0.011^a$	8.148

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. DHA: 二十二碳六烯酸; DDP: 顺铂; IR: 细胞生长抑制率.

0.25%胰酶消化, 调整细胞浓度为 $5 \times 10^4$ 个/mL接种于96孔细胞培养板中, 每孔接种 $5 \times 10^3$ 个细胞悬液, 培养24 h, 分4组处理: (1)对照组: 不加任何药物处理; (2)DDP组: 终浓度为1  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP; (3)DHA组: 倍比稀释终浓度为0.195、0.390、0.780、1.560、3.120  $\mu\text{g/mL}$ 的DHA; (4)DHA+DDP组: 先加入1  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP, 再加入上述浓度的DHA. 每组5个复孔, 继续培养72 h, MTT法测定各孔吸光度(A)值, 计算细胞生长抑制率(inhibition rate, IR).  $\text{IR} = (1 - \text{实验组A均值} / \text{对照组A均值}) \times 100\%$ .

1.2.4 MTT法检测DHA对Eca109/DDP细胞耐药性的逆转作用: 细胞处理同实验方法1.2.3, 按如下分组实验. (1)DDP组: 倍比稀释的终浓度为0.0625、0.125、0.250、0.500、1.00、2.00、4.00、8.00  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP; (2)DHA+DDP组: 上述不同浓度的DDP组中分别加入终浓度为0.195、0.390、0.780、1.560  $\mu\text{g/mL}$ 的DHA, 每组5个复孔, 培养72 h, MTT法测定A值, 计算IR, 应用SPSS17.0软件采用加权回归法(Bliss法)计算DDP对Eca109/DDP细胞的半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ ), 并计算细胞耐药逆转指数(reversal index, RI).

$\text{RI} = \text{IC}_{50}(\text{抗肿瘤药物}) / \text{IC}_{50}(\text{抗肿瘤药物} + \text{逆转剂})$ .

1.2.5 Western blot法检测Eca109/DDP细胞膜上P-gp表达: 分2组实验: (1)DDP组: 加入终浓度为1  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP; (2)DHA+DDP组: 先加入终浓度为1  $\mu\text{g/mL}$ 的DDP, 再加入终浓度为1.560  $\mu\text{g/mL}$  DHA. 每组3个平行复孔, 培养72 h. 收集细胞, 用细胞裂解液裂解细胞提取细胞总蛋白, BCA分析试剂测定各组细胞蛋白质浓度, 取样在SDS-PAGE凝胶中电泳, 将蛋白转移至NC膜

表 2 DHA+DDP对Eca109/DDP细胞生长的影响 ( $n = 5$ , mean  $\pm$  SD)

分组( $\mu\text{g/mL}$ )	A值	IR (%)
DDP(1)	$0.705 \pm 0.045$	23.224
DHA(0.195)+DDP(1)	$0.581 \pm 0.030^b$	36.754
DHA(0.390)+DDP(1)	$0.532 \pm 0.027^b$	42.070
DHA(0.780)+DDP(1)	$0.517 \pm 0.039^b$	43.704
DHA(1.560)+DDP(1)	$0.452 \pm 0.038^b$	50.784
DHA(3.120)+DDP(1)	$0.548 \pm 0.031^b$	40.305

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs DDP(1  $\mu\text{g/mL}$ )组. DHA: 二十二碳六烯酸; DDP: 顺铂; IR: 细胞生长抑制率.

上, 加入含5%脱脂奶粉封闭, 用TBST洗膜3次, 加入一抗4  $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 次日吸弃一抗, 再洗膜3次后加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温摇床振荡反应1 h, ECL显色. Western blot图像用GelPro32软件分析灰度值, 以目的蛋白P-gp灰度值/内参蛋白GAPDH灰度值为P-gp的蛋白相对表达量.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件对实验数据进行分析, 所有指标以mean  $\pm$  SD表示, 两样本均数比较采用 $t$ 检验, 多样本均数比较采用方差分析. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 构建Eca109/DDP耐药细胞 采用递增药物质量浓度持续作用诱导法, 历经6 mo的诱导, Eca109细胞能在含1  $\mu\text{g/mL}$  DDP的培养基中稳定生长, RI为15.9, 定义为Eca109/DDP(耐DDP的食管癌细胞).

2.2 DHA对Eca109/DDP细胞的增殖影响 与对照组相比, 当DHA浓度在1.560  $\mu\text{g/mL}$ 以下对Eca109/DDP细胞生长无明显抑制作用( $P > 0.05$ )(表1), 但和1  $\mu\text{g/mL}$  DDP联合使用则浓度依赖性提高DDP对Eca109/DDP细胞生长抑制作用( $P < 0.01$ ), 以1.560  $\mu\text{g/mL}$  DHA效果最好(表2).

2.3 DHA对Eca109/DDP细胞的耐药逆转作用 取对Eca109/DDP细胞无明显毒性作用的DHA(1.560  $\mu\text{g/mL}$ 范围以下), 与1  $\mu\text{g/mL}$  DDP联用可不同程度的逆转Eca109/DDP细胞的耐药性, 逆转作用随着DHA浓度升高, 逆转指数也在升高, 呈浓度依赖性. 与DDP组相比, 差异显著( $P < 0.05$ , 表3).

2.4 DHA对Eca109/DDP细胞膜上P-gp表达的影

## ■ 相关报道

孙思楠等研究了二十二碳六烯酸对人肝癌细胞增殖与凋亡影响及其机制, 羊轶驹等人研究的是二十二碳六烯酸与多柔比星联合用药后对人胃癌细胞SGC-7901的作用. 结果证实二十二碳六烯酸对人肝癌细胞和胃癌细胞都有杀伤作用, 同时可增加化疗药物的敏感, 也影响着癌细胞膜上P-糖蛋白的表达. 与本文二十二碳六烯酸作用于食管癌细胞结果基本一致. 不同的是, 这两篇研究的都是肿瘤的亲本细胞.



## ■ 创新盘点

尽管目前关于多药耐药的研究较多,但关于耐药细胞的P-gp研究不多,关于耐药食管癌细胞的P-gp表达情况未见报道。关于二十二碳六烯酸对食管癌细胞是否具有杀伤和抑制作用未见相关报道。关于二十二碳六烯酸能否通过抑制P-糖蛋白的表达逆转耐药食管癌细胞对抗食管癌药物的耐药性未见相关报道。

表 3 DHA对Eca109/DDP细胞的耐药逆转作用 ( $n = 3$ , mean  $\pm$  SD)

分组( $\mu\text{g/mL}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	RI
DDP(1)	3.50 $\pm$ 1.04	—
DHA(0.195)+DDP(1)	1.99 $\pm$ 0.11	1.76
DHA(0.390)+DDP(1)	1.58 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	2.22
DHA(0.780)+DDP(1)	1.12 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	3.13
DHA(1.560)+DDP(1)	0.83 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	4.22

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs DDP(1  $\mu\text{g/mL}$ )组。DHA: 二十二碳六烯酸; DDP: 顺铂; RI: 耐药逆转指数。

响 Western blot结果显示, DHA与DDP联合作用于Eca109/DDP细胞, Eca109/DDP细胞P-gp表达显著减少( $P < 0.05$ , 图1, 2)。

### 3 讨论

肿瘤多药耐药是指肿瘤细胞在接受化疗过程中,一旦对某种化疗药物产生耐药性,便同时对其其他结构上无关、作用机制各异的药物均产生交叉耐药的广谱耐药现象<sup>[4]</sup>。多药耐药是导致肿瘤化疗失败的主要原因之一,其耐药机制是多种因素综合的结果。克服肿瘤细胞的多药耐药性已成为提高肿瘤治疗效果的热点研究<sup>[5-8]</sup>。

P-gp是位于细胞膜的糖蛋白,是一种ATP依赖性的药物转运蛋白,能够以水解ATP产生的能量将细胞内的药物泵出,从而减少细胞内的化疗药物浓度,导致化疗药物不能有效地杀伤肿瘤细胞,引起肿瘤多药耐药<sup>[9]</sup>。因此,肿瘤细胞膜上P-gp的过度表达或功能异常是肿瘤细胞产生MDR的重要机制之一。尽管目前关于P-gp的表达调控机制仍不是十分清楚,但普遍认为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路在P-gp介导的MDR中发挥重要作用,参与了P-gp的表达调控<sup>[10]</sup>。维拉帕米、环孢菌素A、奎宁等逆转剂因对P-gp的亲合力低,给药剂量大,对人体产生的毒性大,从而限制了临床应用。寻找高效、低毒的下调P-gp表达的逆转剂成为了控制MDR策略之一。

二十二碳六烯酸是n-3系多不饱和脂肪酸(n-3 polyunsaturated fatty, n-3 PUFA)。现有研究证实DHA能够抑制乳腺癌、肝癌等多种肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[11,12]</sup>。但机制尚不明确。有报道认为与调整PI3-激酶和p38 MAPK通路、激活线粒体凋亡通路有关<sup>[12,13]</sup>,冯宪光等<sup>[14]</sup>认为与抑制Bcl-2的表达、促进Bax和

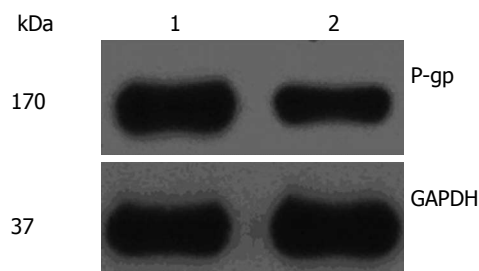


图 1 Western blot法检测DDP和DHA+DDP对P-gp表达的影响。1: DDP 1  $\mu\text{g/mL}$ 组; 2: DHA 1.560  $\mu\text{g/mL}$ +DDP 1  $\mu\text{g/mL}$ 组。DHA: 二十二碳六烯酸; DDP: 顺铂。

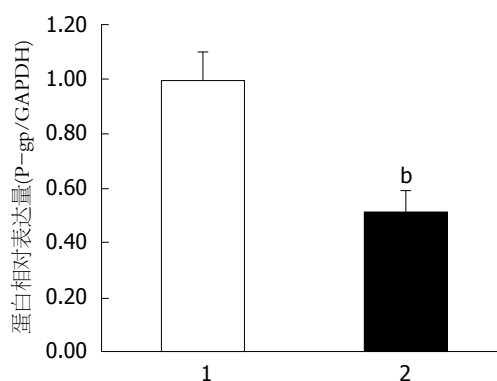


图 2 DHA+DDP对Eca109/DDP耐药细胞P-gp表达的影响。1: DDP 1  $\mu\text{g/mL}$ 组; 2: DHA 1.560  $\mu\text{g/mL}$ +DDP 1  $\mu\text{g/mL}$ 组。<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs DDP组。DHA: 二十二碳六烯酸; DDP: 顺铂。

Caspase3的表达有关。此外,还有实验证明DHA还可以逆转肿瘤细胞的多药耐药性,提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[15]</sup>。但二十二碳六烯酸对食管癌亲本细胞及耐药细胞是否有影响未见有文献报道。我们的实验表明DHA在低浓度( $\leq 1.560 \mu\text{g/mL}$ )时对Eca109/DDP细胞没有毒性,但随着浓度逐渐增高则表现出对Eca109/DDP细胞的增殖抑制作用,且呈浓度依赖性。为了减少因DHA自身对肿瘤细胞的杀伤作用而产生的实验结果误差,我们实验均选择了对Eca109/DDP无毒的DHA浓度。结果显示,1.560  $\mu\text{g/mL}$ 以下的无毒DHA和1  $\mu\text{g/mL}$  DDP联用,可以逆转Eca109/DDP细胞的耐药性,且呈浓度依赖性,同时能显著下调P-gp蛋白表达水平。初步探讨了DHA通过下调Eca109/DDP细胞膜上P-gp的过度表达逆转肿瘤细胞的多药耐药机制。关于P-gp的表达调控机制仍有待于进一步深入研究。

### 4 参考文献

- 1 李凤英,牛扶幼,郑蔚. 食管癌患者术前自我管理现状调查分析. 护士进修杂志 2011; 26: 745-747
- 2 Gan SY, Zhong XY, Xie SM, Li SM, Peng H, Luo

- F. Expression and significance of tumor drug resistance related proteins and beta-catenin in esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer* 2010; 29: 300-305 [PMID: 20193114 DOI: 10.5732/cjc.009.10599]
- 3 王开雷, 李乐平, 靖昌庆. 两种人大肠癌多耐药株的建立及耐药性比较. *山东大学学报(医学版)* 2011; 49: 75-79, 114
  - 4 Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 273-286 [PMID: 16454744]
  - 5 Elkadi OA. MDR-selective microbial-based therapy: a novel approach to cancer treatment. *Med Hypotheses* 2013; 81: 207-211 [PMID: 23719029 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.05.001]
  - 6 Schumacher U, Nehmann N, Adam E, Mukthar D, Slotki IN, Horny HP, Flens MJ, Schlegelberger B, Steinemann D. MDR-1-overexpression in HT 29 colon cancer cells grown in SCID mice. *Acta Histochem* 2012; 114: 594-602 [PMID: 22154301 DOI: 10.1016/j.acthis.2011.11.004]
  - 7 黄军祥, 胡咏梅, 石海, 许建明. 环孢素A诱导人胃癌MGC-803细胞凋亡以及对P糖蛋白表达的影响. *中国药理学通报* 2012; 28: 1566-1570
  - 8 隋华, 周利红, 刘宣, 殷佩浩, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽, 李琦. COX-2介导MDR1/P-gp调控人结肠癌细胞多药耐药的研究. *中国癌症杂志* 2011; 21: 241-246
  - 9 Du Y, Shi WW, He YX, Yang YH, Zhou CZ, Chen Y. Structures of the substrate-binding protein provide insights into the multiple compatible solute binding specificities of the *Bacillus subtilis* ABC transporter OpuC. *Biochem J* 2011; 436: 283-289 [PMID: 21366542 DOI: 10.1042/BJ20102097]
  - 10 Derin D, Eralp Y, Ozluk Y, Yavuz E, Guney N, Saip P, Igci A, Ozmen V, Küçük S, Aslay I, Aydinler A, Topuz E. Lower level of MAPK expression is associated with anthracycline resistance and decreased survival in patients with hormone receptor negative breast cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 671-679 [PMID: 18608215 DOI: 10.1080/07357900801891628]
  - 11 Blanckaert V, Ulmann L, Mimouni V, Antol J, Brancquart L, Chénais B. Docosahexaenoic acid intake decreases proliferation, increases apoptosis and decreases the invasive potential of the human breast carcinoma cell line MDA-MB-231. *Int J Oncol* 2010; 36: 737-742 [PMID: 20126994 DOI: 10.3892/ijo.00000549]
  - 12 孙思楠, 李建生, 姜卫东. DHA对人肝癌细胞增殖与凋亡的影响及其机制的研究. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 44-48
  - 13 Toit-Kohn JL, Louw L, Engelbrecht AM. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in colorectal carcinoma cells by modulating the PI3 kinase and p38 MAPK pathways. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 106-114 [PMID: 18479896 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.12.005]
  - 14 冯宪光, 姚文环, 刘艳, 孙克任. 二十二碳六烯酸复合物的体内抑瘤作用及其机制. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 415-419
  - 15 羊铁驹, 孙振球. 二十二碳六烯酸增加人胃癌细胞SGC-7901对多柔比星的敏感性. *肿瘤* 2012; 32: 599-604

## 同行评价

本文探讨二十二碳六烯酸对食管癌Eca109/DDP细胞的增殖抑制以及对食管癌多耐药基因P-糖蛋白的影响, 为临床开发高效、低毒肿瘤多耐药逆转剂提供实验依据. 该项研究目标明确, 实验方法科学合理, 实验结果可靠, 具有较高的临床实用价值.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

# 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.