

维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响

杨晟, 林军

■背景资料

胰腺癌的病因尚未明确, 临床表现多变, 没有特异性, 发现时多为中晚期, 已失去手术机会, 化疗药物不良反应大。维生素D及其衍生物有望成为临床上治疗胰腺癌的一种辅助药物治疗方法, 对于降低患者病死率, 提高患者生存率, 改善患者的生活质量有一定作用。

杨晟, 林军, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

杨晟, 主要从事消化系统肿瘤防治的研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB747

作者贡献分布: 本课题由杨晟与林军共同设计; 研究所用试剂和设备由杨晟提供; 杨晟主要负责实验完成及数据结果的分析及文章的撰写; 林军主要负责文章的审核、修改、校对及实验辅导。

通讯作者: 林军, 教授, 硕士生导师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。
 linjun64@126.com

收稿日期: 2016-01-08

修回日期: 2016-03-02

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-28

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To analyze the effect of MART-10, a new kind of vitamin D₃ derivative, on cell growth and proliferation and the expression of *survivin* mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells.

METHODS: After BxPC-3 cells were treated with MART-10, the growth of BxPC-3 cells was assessed by MTT assay, cell cycle was analyzed by flow cytometry, *survivin* mRNA level was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and c-myc and P21 protein expression was detected by Western blot.

RESULTS: Treatment with MART-10 significantly inhibited the growth of BxPC-3 cells, and the IC₅₀ concentration was 10⁻⁷ mmol/L. Flow cytometry results suggested that the proportion of S phase cells was decreased and the proportion of cells in G₀/G₁ phase was increased after treatment with MART-10. RT-PCR results showed that MART-10 significantly downregulated the mRNA level of *survivin* gene. Western blot results indicated that MART-10 significantly increased the protein levels of P21 but decreased the protein expression of c-myc.

CONCLUSION: Our results suggest that MART-10 can effectively inhibit the growth and proliferation of BxPC-3 cells, and the mechanism may be related with its influence on the expression of *survivin*, c-myc and P21.

Effect of vitamin D₃ derivative MART-10 on cell growth and expression of *survivin* mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells

Sheng Yang, Jun Lin

Sheng Yang, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Provincial Natural Science Foundation, No. 2014CFB747

Correspondence to: Jun Lin, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@126.com

Received: 2016-01-08

Revised: 2016-03-02

■同行评议者

韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D₃ derivative; BxPC-3 cells; *survivin* gene; c-myc protein; P21

Yang S, Lin J. Effect of vitamin D₃ derivative MART-10 on cell growth and expression of *survivin* mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1860-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1860>

摘要

目的: 研究维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响,以期探讨其抑癌机制。

方法: 四甲基谷氮咪盐(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)比色法检测MART-10对BxPC-3细胞生长的影响;流式细胞术检测细胞周期,观察细胞的生长情况;逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测BxPC-3细胞中survivin mRNA的表达;Western blot法检测BxPC-3细胞中c-myc蛋白和P21蛋白的表达。

结果: MTT结果显示, MART-10可显著抑制人胰腺癌BxPC-3细胞的生长,其抑制50%细胞生长的给药浓度(IC₅₀)为10⁻⁷ mmol/L;流式细胞术结果显示,癌细胞在MART-10的作用下, G₀/G₁期的细胞比例上升而S期的细胞比例则下降;RT-PCR及Western blot结果表明,随着MART-10作用时间的延长及给药浓度的增加,胰腺癌BxPC-3细胞中survivin mRNA和c-myc蛋白的表达量逐渐减低,而P21蛋白的表达量则逐渐增强。

结论: 维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长具有显著抑制作用,其作用的机制可能与其调节survivin、c-myc及P21的表达有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 维生素D₃衍生物; BxPC-3细胞; *survivin* 基因; c-myc蛋白; P21蛋白

核心提示: 本研究使用四甲基谷氮咪盐检测生长抑制率,流式细胞术分析细胞周期,逆转录-聚合酶链反应与Western blot法检测survivin

mRNA、c-myc蛋白和P21蛋白的表达,探讨了MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的抗肿瘤机制,认为MART-10有望成为临床上治疗胰腺癌的一种新型靶向基因治疗药物。

杨晟, 林军. 维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1860-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1860>

0 引言

Norman等于1991年首次合成了一种名为EB1089的维生素D衍生物^[1],自此,多种维生素D的衍生物相继被合成出来。MART-10是一种新型的维生素D₃衍生物,其具有显著抑制肿瘤细胞的生长、增殖,促进肿瘤细胞的分化等作用^[2],除此之外,有研究^[3]报道, MART-10可显著提高患者的血钙水平,具有诸多抗癌及防癌的药学活性,国内外医师已将其初步运用于部分恶性肿瘤(如乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌)的临床预防及治疗等方面,但其对人体胰腺癌的临床应用效果还未报道^[4]。本研究通过采用不同浓度的MART-10对体外培养的人胰腺癌BxPC-3细胞进行干预,分析其对BxPC-3细胞的生长、增殖等方面的影响,研究其抗胰腺癌的可能机制,为人类胰腺癌的防治提供新思路。

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌BxPC-3细胞系购自美国菌种保藏中心(American Tissue Type Culture Collection, ATCC)。MART-10(购自Christina Mk Hansen, M. Sc.药业公司),于-20℃冰箱内避光保存,使用时采用RPMI 1640培养基和二甲亚砜(DMSO)进行稀释。将细胞置于37℃、50 mL/L CO₂的细胞培养箱内,使用含10%胎牛血清、2 g NaHCO₃及80000 U/L庆大霉素的RPMI 1640培养基(购自Gibico, UK)进行培养、传代,取处于对数生长期的细胞进行实验,以2×10⁵个细胞/mL的密度接种到96孔细胞培养板上,50 μL/孔,其中实验组按照MART-10给药浓度的不同分为5组,且每组均设5个复孔。分别向每孔中加入50 μL MART-10,使其终浓度分别为10⁻¹¹ mmol/L、10⁻¹⁰ mmol/L、10⁻⁹ mmol/L、10⁻⁸ mmol/L和10⁻⁷ mmol/L,而对照组中则加入等量的RPMI 1640

■ 研究前沿

MART-10在多种恶性肿瘤中表现出强大的抗肿瘤作用,且可提高患者的血钙水平,具有诸多抗癌及防癌的药学活性,国内外医师已将其初步运用于临床预防及治疗等方面,但其对人体胰腺癌的临床应用效果还未报道。

■ 相关报道

维生素D及其衍生物对多种恶性肿瘤有抗肿瘤作用。已有研究报道,其与细胞内的高亲和受体结合,调节有关基因和蛋白的表达,使细胞周期发生阻滞,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长,在乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、基底细胞癌等肿瘤中发挥抑癌作用,随着认识的深入,将会发现其对更多的肿瘤有抑癌作用。

■ 创新盘点

MART-10可抑制人胰腺癌BxPC-3细胞的生长, 通过调节survivin、c-myc及P21的表达使其发生细胞周期阻滞, 促进其凋亡, 对其涉及的可能机制进行了深入分析.

表 1 MART-10给药浓度对胰腺癌细胞的生长抑制率的分析 (mean ± SD)

指标	空白对照	阴性对照	给药浓度(mmol/L)				
			10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
吸光度值	0.04 ± 0.01	1.40 ± 0.01	1.27 ± 0.03	1.17 ± 0.03	1.13 ± 0.01	1.02 ± 0.02	0.74 ± 0.02
生长抑制率(%)			9.75 ± 2.81	17.32 ± 0.27	20.10 ± 0.80	28.82 ± 1.26	55.75 ± 2.05
P值			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

培养基和DMSO(<0.1% V/V), 以上所有操作均需在避光、无菌环境下进行.

1.2 方法

1.2.1 四甲基谷氮咪盐(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)实验检测生长抑制率: 将细胞置于37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养72 h后, 吸取上清, 每孔按照1:10的比例加入100 μL 5 g/L的MTT(购自华美生物公司)孵育4 h后, 加入DMSO以终止反应, 震荡30 min后采用酶标仪(型号为: SLP SPECTRA-1)于575 nm波长处测定其吸光度(A)值, 并计算各浓度MART-10对胰腺癌细胞生长的抑制率, 其中抑制率的计算公式为: 抑制率 = (阴性对照组的A值-空白对照组的A值-观察组的A值)/(阴性对照组的A值-空白对照组的A值).

1.2.2 流式细胞法分析细胞周期: 使用1×10⁻⁷ mmol/L的MART-10处理人胰腺癌BxPC-3细胞72 h后, 0.25%的胰蛋白酶对其进行消化并收集细胞, 经PBS洗涤后采用70%冷乙醇固定24 h, 后经PBS洗涤并制备单细胞悬液, 采用50 μg/mL的RNA酶在37℃条件下反应30 min, 50 μg/mL的PI于4℃条件下进行避光染色1 h, 将细胞的浓度调节为10⁶个/mL后上流式细胞仪检测, 根据其DNA的含量对细胞周期的变化进行分析.

1.2.3 逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测survivin基因的表达: TRIzol法提取细胞总RNA, 逆转录合成cDNA, RT-PCR法检测survivin mRNA的表达. cDNA扩增survivin基因的引物序列为: 5'-GGACCTCCGCACCTCTACAT-3'(上游)和5'-GCACTTTCTTCGCAGTTTCC-3'(下游); 内参为: β-肌动蛋白(β-action), 其引物序列为: 5'-CGCTGCGCTGGTCGTCGACA-3'和5'-GTCACGCACGATTTCCCGCT-3'. PCR反应体系如下: 1 μL的cDNA, 2 μL 2.5 mmol/L的dNTP, 0.5 μL 20 pmol/L的上下游引物, 0.25 μL 1.25 U的Pfu DNA聚合酶, 2.5 μL 5×Pfu

DNA聚合酶缓冲液, 反应的条件为: 94℃, 40 s; 60℃, 1 min; 72℃, 1 min; 共计32个循环. 以β-actin为内参对其转录效率进行检测. PCR的产物采用2%的琼脂糖凝胶进行电泳分析, 采用溴化乙锭(EB)对其进行显色并拍照.

1.2.4 Western blot法检测c-myc蛋白和P21蛋白的表达: 收集各组细胞, 提取蛋白, 酚试剂法检测蛋白含量, 取50 μg蛋白上样进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 后将蛋白转印至硝酸纤维素膜(NC)上, 小牛血清封闭后分别采用一抗(1:2000的稀释比)和辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1000的稀释比)进行孵育, 并采用化学发光试剂进行增强反应, 采用X光片进行压片曝光, 凝胶成像仪对其结果进行分析.

统计学处理 采用统计学软件SPSS17.0进行统计分析, 其中计量资料采用mean±SD表示, 而计数资料采用百分率(%)表示, 组间比较采用方差分析, 采用Q检验进行显著性检验, 将P<0.05定义为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 人胰腺癌BxPC-3细胞生长抑制率分析 本研究中, 对照组胰腺癌细胞生长状态良好, 而实验组BxPC-3细胞的生长抑制率随MART-10药物的浓度上升而逐渐提高, 其中最大抑制率可达54.7%(表1), 各药物浓度组的组间F值为12.38, 经统计分析, 具有显著性差异(P<0.05).

2.2 细胞周期变化分析 流式细胞术结果提示, 对照组癌细胞的周期分布比例为: G₁期: 47%, S期: 18%, G₂/M期: 14%; 实验组(1×10⁻⁷ mmol/L)的细胞周期分布比例: G₁期: 72%, S期: 7%, G₂/M期: 11%(图1). 给药后其G₁期的细胞比例上升, DNA合成较活跃的S期其细胞比例则下降, 产生了G₁期细胞的阻滞效应.

2.3 BxPC-3细胞中survivin基因的表达分析 RT-PCR结果表明, MART-10可显著抑制人胰腺癌BxPC-3细胞中survivin基因的表达, 且其表达量均随给药浓度的增加及作用时间的延长而

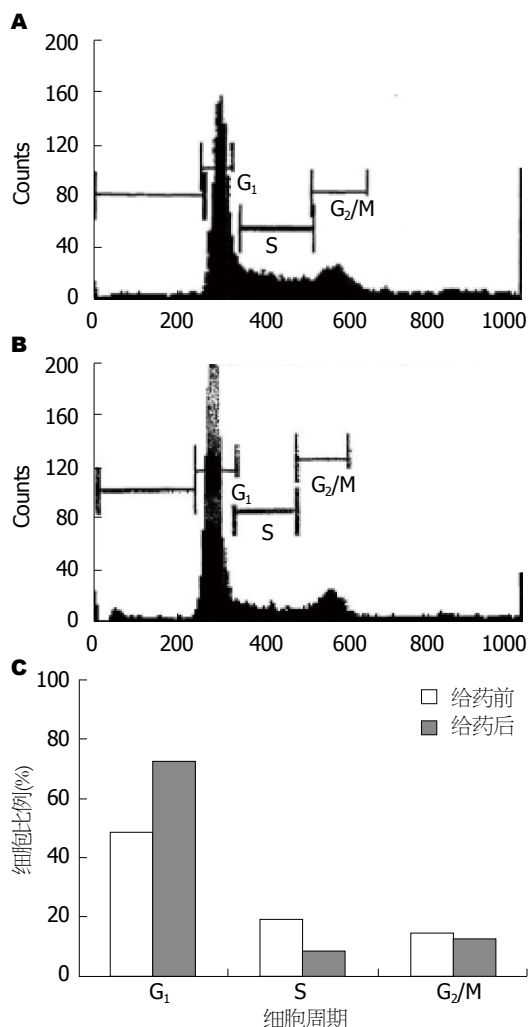


图1 流式细胞法检测细胞周期. A: 给药前; B: 给药后; C: 给药前后胰腺癌细胞周期变化比较.

逐渐下降(图2)

2.4 c-myc蛋白和P21蛋白的表达分析 Western blot结果提示, MART-10可抑制人胰腺癌BxPC-3细胞中c-myc蛋白的表达, 促进P21蛋白的表达, 其中随着作用时间的延长及药物浓度的增加, c-myc蛋白的表达量逐渐下降(图3A, B), 而P21蛋白的表达量则逐渐上升(图3C, D).

3 讨论

维生素D₃及其衍生物已在多种恶性疾病中得到应用^[5]. 肿瘤发生的根本原因在于基因组不稳定, 使本来应停止增殖或生理性凋亡的细胞不停地进入细胞周期, 因而造成恶性增生. 研究^[6]表明, 维生素D具有抗肿瘤的药理活性, 体外实验发现其抗肿瘤的效应主要是与其细胞内的高亲和力受体, 即维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)发生结合. 该受体属于类固醇

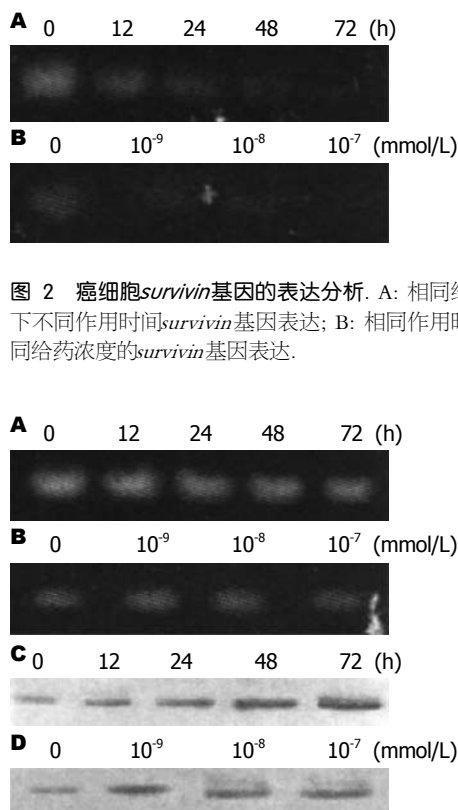


图2 癌细胞survivin基因的表达分析. A: 相同给药浓度下不同作用时间survivin基因表达; B: 相同作用时间下不同给药浓度的survivin基因表达.

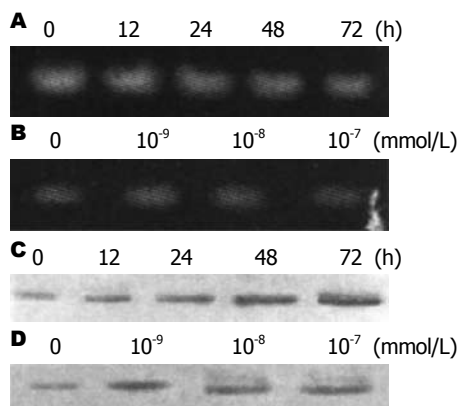


图3 c-myc和P21蛋白的表达分析. A: 相同给药浓度下不同作用时间的c-myc蛋白表达; B: 相同作用时间下不同给药浓度的c-myc蛋白的表达; C: 相同给药浓度下不同作用时间的P21蛋白表达; D: 相同作用时间下不同给药浓度的P21蛋白的表达.

受体超家族成员, 这种配体-受体复合物可作为一种影响DNA特定序列转录的反应元件(vitamin D response element, VDRE), 在特定基因转录及翻译过程中起作用, 使其基因的转录过程被激活或受到抑制^[7,8]. 人体内约有50多种基因对维生素D具有敏感性, 其中很大一部分为VDRE. 国内外研究表明, 维生素D对胆囊、结肠、垂体、甲状腺、前列腺、乳腺癌或白血病等均具有不同程度地抑制细胞生长、促进细胞分化等作用. 但维生素D的提高血钙水平的不良反应使其在抗肿瘤的临床应用受到了限制^[9]. 本次研究中采用的药物MART-10是合成维生素D₃的衍生物之一, 其能显著抑制肿瘤细胞的生长、促进其分化, 还可提高患者的血钙水平, 其对肿瘤细胞周期的调节作用是1,25(OH)₂维生素D₃的200倍之多, 而对血钙含量的影响仅是1,25(OH)₂维生素D₃的50%左右^[10]. 通过采用MTT法检测发现, 给药72 h后, 胰腺癌细胞的生长抑制率达55%, 可见胰腺癌细胞对MART-10具有一定程度的敏感

应用要点

维生素D导致的高钙血症不良反应使其在抗肿瘤的临床应用中受到了限制. MART-10是合成维生素D₃的衍生物之一, 其能显著抑制肿瘤细胞的生长、促进其分化, 还可提高患者的血钙水平, 其有望产生更强大的抗肿瘤作用和更小的不良反应.

■名词解释

维生素D受体(VDR): 即维生素D受体, 是一种核转录因子, 通过与配体特异结合, 调控多种基因的表达, 从而调节多种生命活动的进行。

性, MART-10对胰腺癌细胞具有明显的生长抑制效应, 且这一效应具有剂量依赖性。

细胞凋亡对于多细胞生物体的发育和稳态的维持是至关重要的, 细胞凋亡异常在许多人体恶性肿瘤的发病学上占有十分重要的地位^[11,12]。凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族是抑制细胞凋亡的重要成分, 其作用远远大于B淋巴瘤细胞瘤-2家族。survivin是IAP家族的新成员, 作用于凋亡途径的终末效应蛋白酶Caspase3和Caspase7活性, 具有强大的抑制凋亡功能^[13]。survivin基因在胰腺癌组织中表达上调, 提示survivin基因可能通过抑制胰腺癌细胞凋亡, 对胰腺癌的发生发展起重要作用, c-myc基因具有促进细胞增殖和凋亡的双重作用, c-myc蛋白可能通过促进survivin基因表达来抑制胰腺癌细胞的凋亡^[14]。

本次研究通过采用流式细胞法对MART-10作用于各期细胞的比例进行观察, 发现G₁期细胞显著增多而S期细胞则显著减少, 细胞周期在G₁期发生阻滞。细胞周期的变化与细胞的生长、分化、衰老或癌变均具有密切的关系^[15]。本次研究也表明, MART-10可使人体胰腺癌细胞的细胞周期发生阻滞, 而细胞在非DNA合成期发生阻滞时, 可使其错误过程暂停, 待损伤修复后即可恢复至正常细胞周期, 这可能是MART-10的抗肿瘤机制^[16]。

P21是cyclin-CDK中的一种普遍的抑制因子, P21能抑制细胞周期蛋白A或E与CDK2的结合, 从而使细胞周期停滞于G₁期^[17]。Chiang等^[18]报道MART-10可抑制头颈部鳞状细胞癌的生长, 使头颈部鳞状细胞癌细胞系SCC-25发生G₁期细胞周期阻滞, 并伴随着P21蛋白表达的上调。本次研究发现MART-10可使BxPC-3细胞的P21蛋白的表达增强, 由此可见MART-10诱导人体胰腺癌细胞周期的阻滞与P21的表达上调相关。

总之, 在本次实验应用MART-10后, survivin基因在胰腺癌细胞系中的表达受到明显抑制, 提示MART-10可能通过作用于VDRE后, 抑制survivin基因和c-myc基因的激活, 同时上调P21蛋白的表达, 促进胰腺癌细胞系的凋亡, 因此, MART-10有望成为临床上治疗胰腺癌的一种新型靶向基因治疗药物。

4 参考文献

1 Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Yeh TS, Jan YY,

- Wu CT, Chen HY, Jwo SC, Takano M, Kittaka A, Juang HH, Chen TC. Evaluation of the potential therapeutic role of a new generation of vitamin D analog, MART-10, in human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cell Cycle* 2013; 12: 1316-1325 [PMID: 23549173 DOI: 10.4161/cc.24445]
- 陈文浩, 杨明, 张艳桥. 维生素D及其受体在胰腺癌中的研究进展. *中国肿瘤* 2015; 24: 307-313
- 郑敏, 刘强. 维生素D及维生素D受体的研究进展. *医学综述* 2013; 19: 3965-3967
- Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriach H, Collisson EA, Connor F, Van Dyke T, Kozlov S, Martin P, Tseng TW, Dawson DW, Donahue TR, Masamune A, Shimosegawa T, Apte MV, Wilson JS, Ng B, Lau SL, Gunton JE, Wahl GM, Hunter T, Drebin JA, O'Dwyer PJ, Liddle C, Tuveson DA, Downes M, Evans RM. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* 2014; 159: 80-93 [PMID: 25259922 DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.007]
- Kennel KA, Drake MT. Vitamin D in the cancer patient. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7: 272-277 [PMID: 23912386 DOI: 10.1097/SPC.0b013e3283640f74]
- 崔健, 陈虹, 黄秉仁. 维生素D受体最新研究进展. *生理科学进展* 2011; 42: 95-99
- Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Kopp W, Rager H, Virtamo J, Albanes D. Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Res* 2012; 72: 1190-1198 [PMID: 22232734 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2950]
- 彭昌能, 谷苗, 李国庆. 1,25(OH)₂D₃用于抗肿瘤的研究进展. *中国现代医药杂志* 2010; 12: 127-130
- Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342-357 [PMID: 24705652 DOI: 10.1038/nrc3691]
- Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Jan YY, Chen LW, Kuo SF, Takano M, Kittaka A, Chen TC, Chen WT, Pang JH, Yeh TS, Juang HH. The vitamin D analog, MART-10, represses metastasis potential via downregulation of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2014; 354: 235-244 [PMID: 25149065 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.019]
- Zhu X, Yi F, Chen P, Chen L, Zhang X, Cao C, Tan W. 5-Aza-2'-Deoxycytidine and CDDP Synergistically Induce Apoptosis in Renal Carcinoma Cells via Enhancing the APAF-1 Activity. *Clin Lab* 2015; 61: 1821-1830 [PMID: 26882803]
- Chen TC, Chien CC, Wu MS, Chen YC. Evodiamine from *Evodia rutaecarpa* induces apoptosis via activation of JNK and PERK in human ovarian cancer cells. *Phytomedicine* 2016; 23: 68-78 [PMID: 26902409 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.12.003]
- Sam MR, Ahangar P, Nejati V, Habibian R. Treatment of LS174T colorectal cancer stem-like cells with n-3 PUFAs induces growth suppression through inhibition of survivin expression and induction of caspase-3 activation. *Cell Oncol (Dordr)* 2016; 39: 69-77 [PMID: 26671842 DOI: 10.1007/s13402-015-0254-4]

- 14 Wang YW, Wu X, Zhou Y, Jiang H, Pan S, Sun B. Piperlongumine suppresses growth and sensitizes pancreatic tumors to gemcitabine in a xenograft mouse model by modulating the NF-kappaB pathway. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015 Dec 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26667450]
- 15 高燕, 林莉萍, 丁健. 细胞周期调控的研究进展. *生命科学* 2005; 17: 318-322
- 16 Chiang KC, Kuo SF, Chen CH, Ng S, Lin SF, Yeh CN, Chen LW, Takano M, Chen TC, Juang HH, Kittaka A, Lin JD, Pang JH. MART-10, the vitamin D analog, is a potent drug to inhibit anaplastic thyroid cancer cell metastatic potential. *Cancer Lett* 2015; 369: 76-85 [PMID: 26282787 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.024]
- 17 郑丽华, 赵亚恒, 刘运江. p21和p27在肿瘤发生机制中的作用与耐药性. *国际外科学杂志* 2014; 41: 494-498
- 18 Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Chen LW, Kuo SF, Sun CC, Huang CC, Pang JH, Flanagan JN, Takano M, Kittaka A, Juang HH, Yang SW, Chen TC. MART-10, a novel vitamin D analog, inhibits head and neck squamous carcinoma cells growth through cell cycle arrest at G0/G1 with upregulation of p21 and p27 and downregulation of telomerase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 427-434 [PMID: 24044969 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.002]

■同行评价

本文通过研究维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞系的生长抑制作用及可能的分子机制。选题有一定的新颖性, 研究方法采用正确, 结论基本可靠, 对探索胰腺癌的治疗有一定参考意义。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

