

性质, 因此能够代替 Fe^{3+} 进入多种生物学过程。但是 Ga^{3+} 不能被还原, 因此导致后续的生物学过程中断, 从而抑制细菌生长。

UPEC 的生长也需要铁元素的支持, 尤其是泌尿道本身是一个营养缺乏的环境, 相对于机体其他部位铁含量更少。UPEC 能够通过自身产生的一种小分子量铁螯合物——产气杆菌素从宿主获得铁元素。因此可以推断, 硝酸镓很可能通过阻断 UPEC 对铁的摄入发挥抗菌作用, 进而抑制生物膜的形成。尽管硝酸镓在体外实验中能够表现出良好的抗菌活性, 但也有研究指出, 给志愿者口服 500 mg 镓制剂, 血清药物浓度还达不到有效抑菌浓度^[8]。因此, 本研究采用硝酸镓与氧氟沙星联合应用的方法, 既弥补了抗菌药物抑制生物膜的不足, 又使得镓离子浓度不会太高。实际上由于硝酸镓较高的体外抗菌活性, 更适合于将其融合在生物材料中(例如导尿管壁), 从源头上阻止细菌的定植和黏附。硝酸镓已通过美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗高钙血症, 具有很低的组织毒性^[7], 本研究将有助于扩展其临床应用范围。

REFERENCES

- [1] ZHAO L, GAO S, HUAN H, et al. Comparison of virulence factors and expression of specific genes between

- uropathogenic *Escherichia coli* and avian pathogenic *E. coli* in a murine urinary tract infection model and a chicken challenge model [J]. Microbiology, 2009, 155(Pt 5): 1634-1644.
- [2] PEETERS E, NELIS H J, COENYE T. Resistance of planktonic and biofilm-grown *Burkholderia cepacia* complex isolates to the transition metal gallium [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5): 1062-1065.
- [3] ZHU Y Y. Inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm by a combination of gallium nitrate and vancomycin [J]. Mili Med J South Chin(东南国防医药), 2009, 11(6): 499-501.
- [4] GE X, WANG H, ZHANG X L, et al. Effects of two culture media on the growth of biofilm formed by uropathogenic *Escherichia coli* [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2011, 11(3): 195-198.
- [5] WU Y X, GE X, JIN Y, et al. Correlation between biofilm forming ability and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* [J]. Chin J Infect Control(中国感染控制杂志), 2011, 10(6): 405-408.
- [6] RASMUSSEN T B, SKINDERSOE M E, BJARNSHOLT T, et al. Identity and effects of quorum-sensing inhibitors produced by *Penicillium species* [J]. Microbiology, 2005, 151(5): 1325-1340.
- [7] KANEKO Y, THOENDEL M, OLAKANMI O, et al. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity [J]. J Clin Invest, 2007, 117(4): 877-888.
- [8] BALDONI D, STEINHUBER A, ZIMMERLI W, et al. *In vitro* activity of gallium maltolate against *Staphylococci* in logarithmic, stationary, and biofilm growth phases: comparison of conventional and calorimetric susceptibility testing methods [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 157-163.

收稿日期: 2014-02-05

姜黄素通过调节 miR-21 干预伊马替尼耐药 K562/IM 细胞的化疗敏感性

丁洁卫(绍兴市人民医院, 浙江大学绍兴医院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 研究姜黄素对伊马替尼耐药的 K562 细胞(K562/IM)多药耐药性的逆转作用, 并探讨其机制。方法 采用 MTT 法分析姜黄素对于 K562/IM 细胞的增殖抑制作用, 并选取非毒性浓度姜黄素联合伊马替尼作用于 K562/IM, 分析其增殖抑制效应;流式细胞术检测其协同诱导细胞凋亡的作用;实时荧光定量 PCR 和 Western blot 法检测姜黄素对于 miR-21 和 Bcl-2 蛋白表达水平的改变;并采用 microRNA 转染技术, 观察 miR-21 对细胞增殖抑制和 Bcl-2 蛋白表达的影响。结果 非毒性浓度($25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)姜黄素能显著增强 K562/IM 细胞对伊马替尼的敏感性, 并能增强伊马替尼诱导细胞凋亡的作用, 使 K562/IM 细胞平均凋亡率由 6.3%提高到 23.6%($P<0.05$);姜黄素作用后, miR-21 和 Bcl-2 蛋白水平显著降低;miR-21 抑制剂转染 K562/IM 细胞后, 可显著降低 Bcl-2 表达, 提高 K562/IM 细胞对伊马替尼的敏感性。结论 姜黄素可增强 K562/IM 细胞对伊马替尼的敏感性, 并诱导其凋亡, 其作用机制可能与下调 miR-21 表达水平、抑制靶基因 Bcl-2 蛋白表达有关。

关键词: 姜黄素; miR-21; 伊马替尼; K562 细胞; 耐药; 化疗敏感性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)11-1333-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.009

作者简介: 丁洁卫, 女, 主任药师 Tel: (0575)88228646 E-mail: sxdjw888@163.com

Curcumin Enhance the Sensitivity of Imatinib by Decreasing MicroRNA-21 Expression in K562/IM Cells

DING Jiewei(Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the reversal effect of curcumin on drug resistance in imatinib-resistant K562 (K562/IM) cells and explore the possible mechanism. **METHODS** The K562/IM cells were treated with curcumin at non-toxicity concentration alone or combined with imatinib, respectively. Cell viability was measured by MTT assays. The apoptosis of cells were detected by Annexin V/PI method. The expression of microRNA-21 was measured by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Bcl-2 protein level was measured by Western blot. After transfected with microRNA-21 mimic and inhibitor, the sensitivity of imatinib and Bcl-2 protein level on K562/IM cell were analyzed. **RESULTS** Curcumin at non-toxicity concentration ($25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) could significantly enhance the sensitivity of K562/IM cells to imatinib and promoted the imatinib-induced cell apoptosis. The apoptosis rate of K562/IM cells were increased from 6.3% to 23.6% after the combined use of curcumin and imatinib ($P<0.05$). Levels of microRNA-21 and Bcl-2 were significantly decreased after curcumin treatment. Meanwhile, after transfected with microRNA-21 inhibitor, a significant down-regulation of Bcl-2 protein and a significant up-regulation of sensitivity to imatinib were noted on K562/IM cells. **CONCLUSION** Curcumin could significantly enhance the sensitivity of K562/IM cells to imatinib and induce the cell apoptosis, these effects may be attribute to the down-regulation effect of curcumin on microRNA-21 and Bcl-2 expression.

KEY WORDS: curcumin; microRNA-21; imatinib; K562 cells; drug resistance; chemotherapy sensitivity

伊马替尼(imatinib, STI571)作为第 1 个靶向治疗慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)的酪氨酸激酶抑制剂,可以使多数 CML 患者获得较为持久的细胞遗传学反应,目前已经成为 CML 治疗的一线药物。然而,随着 STI571 的广泛应用,其耐药已成为当前临床上在 CML 治疗中关注的焦点。近年来越来越多的研究表明, microRNA miR-21 在 CML 的发生发展及对化疗药物的敏感性等方面均发挥着重要的作用^[1-2]。其中, Li 等^[3]研究表明,抑制 miR-21 表达能有效增强白血病细胞对化疗药物的敏感性。因此,寻找干扰 miR-21 表达的小分子化合物对于 STI571 耐药的 CML 治疗具有一定的临床意义。

姜黄素是从姜黄科植物的根茎中提取的一种天然化合物,体内外的临床研究表明,其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种作用^[4]。有研究表明^[5],姜黄素可以通过抑制 AP-1 降低结肠癌 Rko 和 HCT116 细胞系中 miR-21 的表达。而本研究则旨在进一步探讨姜黄素通过调节 miR-21 在提高 STI571 耐药 CML 细胞(K562/IM)化疗敏感性方面的作用和机制,以期临床 STI571 耐药的 CML 治疗提供一条新的思路和策略。

1 材料与方法

1.1 材料

人 CML 细胞株 K562(中科院上海细胞库);姜黄素(美国 Sigma 公司); STI571(诺华公司); RPMI 1640 培养基(美国 Gibco);小牛血清(杭州四季青生物技术研究所)。

Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(美国 Biovision 公司,批号: MS160108); PI 试剂盒(Sigma 公司,批号: P4170); SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒(大连宝生物公司,批号: 126654)。

1.2 细胞培养

K562 培养于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液,青霉素($100 \text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$),链霉素($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), $5\%\text{CO}_2$, 37°C , 2~3 d 换液 1 次。根据前期报道^[6],本实验采用浓度梯度递增法,培养了 STI571 耐药的 K562(K562/IM)细胞,培养于含有 $1\times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ STI571 的培养液中,取对数生长期的细胞进行实验。

1.3 MTT 法检测姜黄素的细胞毒性

取对数生长期的 CML 细胞,调整细胞浓度为 $1\times 10^5\cdot\text{mL}^{-1}$,接种于 96 孔板,用不同浓度的姜黄素分别作用 24, 48 和 72 h,采用 MTT 法,用酶标仪在 570 nm 波长下测定吸光度($A_{570 \text{ nm}}$)值。细胞增殖率=实验组($A_{570 \text{ nm}}$)/对照组($A_{570 \text{ nm}}$) $\times 100\%$ 。分析计算姜黄素对 CML 细胞的 IC_{50} 值。

1.4 姜黄素对 K562/IM 细胞 STI571 敏感性的影响

根据姜黄素对 K562/IM 细胞的增殖抑制作用,采用非细胞毒性的姜黄素浓度,用 MTT 法,检测不同浓度 STI571 联合姜黄素或单独作用下,对 K562/IM 细胞的增殖抑制效应。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡

按 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒说明书进行操作。收集对数生长期细胞,以每孔 5×10^5 个接种于 6 孔板中,对照组给予 $25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素,实验组给予 $25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素联合 STI571,作用

48 h 后,弃培养基,4℃预冷 PBS 洗涤 2 次,1 000 r·min⁻¹ 离心,以 1×10⁶·mL⁻¹ 的密度重悬细胞于 100 μL 结合缓冲液中,加入 5 μL Annexin V 和 10 μL PI 染液,轻轻混匀,避光室温反应 15 min,再加入 300 μL 上述缓冲液,于 1 h 内置流式细胞仪检测。Annexin V(+)/PI(-)为凋亡细胞,双染色阳性为坏死细胞或凋亡晚期细胞。

1.6 荧光定量 PCR 检测 miR-21 的表达

依据 Trizol RNA 提取试剂盒的说明,提取细胞内总 RNA。用 DNA/RNA 紫外检测仪测定其含量和纯度。并按实验室常规操作,以 U6 为内参,采用 SYBR Green 实时荧光定量 PCR 法检测细胞内 miR-21 的表达水平。

1.7 Western-blot 蛋白质印迹法

用 RIPA 缓冲液[50 mmol·L⁻¹ Tris-HCl(pH 8.0)、150 mmol·L⁻¹ 氯化钠、0.1%SDS、1%脱氧胆酸钠、1% Triton X-100、1 mmol·L⁻¹ EDTA、1 mmol·L⁻¹ PMSF 和 10 μg·mL⁻¹ Leupeptin] 裂解细胞,离心提取总蛋白。用 Bradford 法测定各组蛋白浓度。经 12% SDS-PAGE 电泳后,蛋白条带转移至硝酸纤维素膜上。膜分别用含 5%脱脂奶粉的 TTBS[10 mmol·L⁻¹ Tris (pH 7.5),150 mmol·L⁻¹ 氯化钠,0.1%吐温 20]室温封闭 1 h; Bcl-2 和 β-Actin 一抗室温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次,每次 10 min; 辣根过氧化物酶标记的二抗室温作用 1 h。经 TTBS 洗膜后采用 ECL 法检测 Bcl-2 和 β-Actin 的蛋白条带。β-Actin 的表达量作为内参。

1.8 miR-21 模拟物及抑制剂转染

miR-21 模拟物和抑制剂均由上海吉玛制药技术有限公司合成。miR-21 抑制剂的序列为 5'-TCAACATCAGTCTGATAAGCTA-3'; miR-21 模拟物序列为 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3'^[7]。收集对数生长期 K562 及 K562/IM 细胞,以每孔 4×10⁵ 个接种于 6 孔板中,培养 24 h,按试剂盒说明利用 Lipofectamine 2000 分别将 miR-21 模拟物和抑制剂转染到 K562 和 K562/IM 细胞中。转染 24 h 后,Trizol 法提取总 RNA,荧光定量 PCR 检测转染后细胞中 miR-21 的表达,并进行 STI571 药物敏感度检测;转染 72 h 后,采用 Western blot 蛋白质印迹法检测 Bcl-2 蛋白表达。

1.9 数据统计分析

所有实验都重复 3 次,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 15.0 统计程序,以 Dunnett's *t* 检验

分析样本均数间显著性差异。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素对 K562 和 K562/IM 细胞的增殖抑制作用

STI571 作用 48 h 后,其对于 K562 细胞的 IC₅₀ 值为 1.02 μmol·L⁻¹,而对 K562/IM 的 IC₅₀ 则 >10.0 μmol·L⁻¹。此结果提示,K562/IM 对 STI571 耐药。同时 MTT 实验结果表明姜黄素能有效抑制 K562 和 K562/IM 细胞的增殖,且呈浓度和作用时间依赖性。药物作用 48 h 后,其对于 K562 和 K562/IM 细胞的 IC₅₀ 值分别为 74.8 μmol·L⁻¹ 和 83.4 μmol·L⁻¹。结果见图 1A~C。

2.2 姜黄素对 K562/IM 细胞 STI571 敏感性的影响

采用对 K562/IM 细胞无毒性的姜黄素浓度 25 μmol·L⁻¹,进一步分析其对耐药 K562 细胞对于 STI571 的敏感性影响。结果表明,相对于 STI571 单独处理组,25 μmol·L⁻¹ 姜黄素联合不同浓度 STI571 作用于 K562/IM 细胞 48 h 后,能够明显增强 K562/IM 细胞对 STI571 的敏感性,结果见图 1D。Annexin V/PI 双染色定量检测结果显示 25 μmol·L⁻¹ 姜黄素联合 1 μmol·L⁻¹ STI571 作用与 1 μmol·L⁻¹ STI571 单独作用相比,K562/IM 细胞凋亡率由 6.3%上升到 23.6%(*P*<0.05)。结果见图 2。

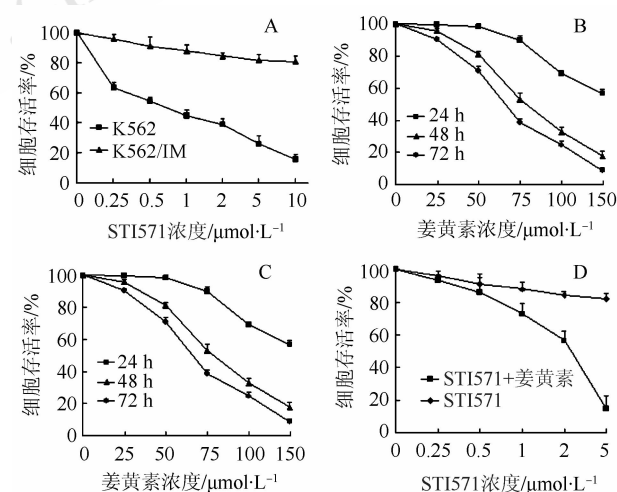


图 1 姜黄素对 K562 和 K562/IM 细胞的增殖抑制作用 A-K562/IM 对 STI571 耐药; B-姜黄素能有效抑制 K562 细胞的增殖; C-姜黄素能有效抑制 K562/IM 细胞的增殖; D-25 μmol·L⁻¹ 姜黄素联合不同浓度 STI571, 可显著增强 K562/IM 细胞对 STI571 的敏感性。
Fig. 1 The anti-proliferation effect of curcumin on K562 and K562/IM cells

A-K562/IM cells were resistant to imatinib; B-anti-proliferation effect of curcumin on K562 cells; C-anti-proliferation effect of curcumin on K562/IM cells; D-reversal effect of curcumin(25 μmol·L⁻¹) on imatinib resistance in K562/IM cells.

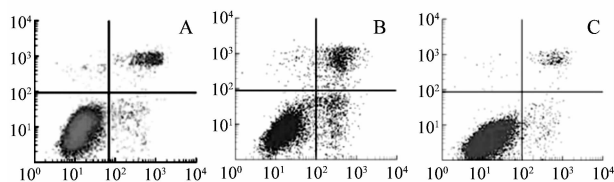


图2 姜黄素增强 STI571 对 K562/IM 细胞诱导凋亡的效应
A-1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ STI571; B-25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素+1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ STI571;
C-25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素。

Fig. 2 Curcumin promotes the imatinib-induced cell apoptosis on K562/IM cells

A-1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ imatinib; B-25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ curcumin+ 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ imatinib;
C-25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ curcumin.

2.3 姜黄素对 K562/IM 细胞 miR-21 和 Bcl-2 表达的影响

荧光定量 PCR 检测 miR-21 表达水平, Western blot 法检测 Bcl-2 蛋白表达水平。结果显示, 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素作用 48 h 后, K562/IM 细胞中 miR-21 基因及 Bcl-2 蛋白表达水平较未处理组明显降低($P<0.05$), 结果见图 3。

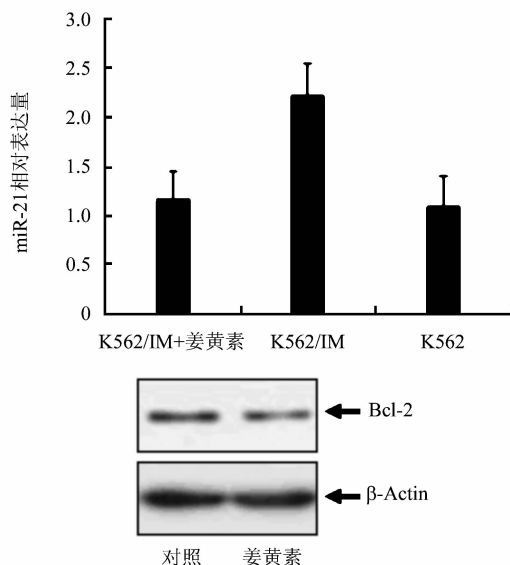


图3 姜黄素对 K562/IM 细胞 miR-21 基因和 Bcl-2 蛋白表达的影响

Fig. 3 The effect of curcumin on microRNA-21 and Bcl-2 expression in K562/IM cells

2.4 miR-21 对 K562/IM 细胞 STI571 敏感性的影响

为进一步证明 miR-21 在 CML 耐药形成中的作用, 分别将 miR-21 模拟物和抑制剂转染到 K562 和 K562/IM 细胞中。MTT 实验提示, 转染 miR-21 模拟物后, K562 细胞对 STI571 敏感性减低, 细胞凋亡减少($P<0.05$); 而转染了 miR-21 抑制剂后, K562/IM 细胞对 STI571 敏感性明显增高, 细胞凋亡增多($P<0.05$)。结果见图 4。

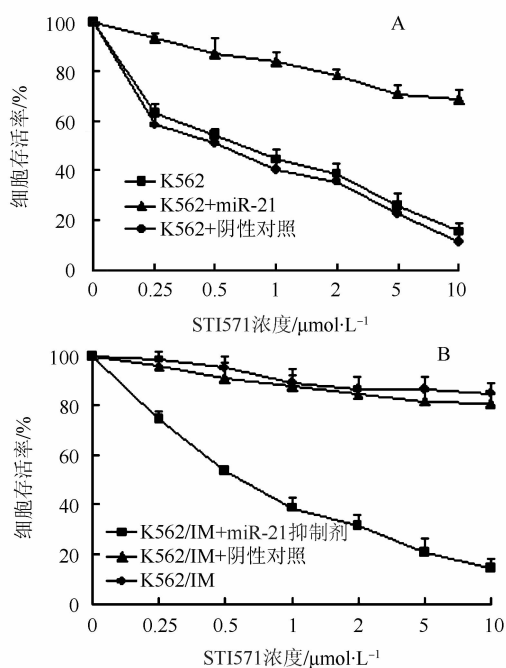


图4 miR-21 对 K562/IM 细胞 STI571 敏感性的影响

A-K562 细胞转染 miR-21 模拟物; B-K562/IM 细胞转染 miR-21 抑制物。

Fig. 4 The effect of miR-21 on the sensitivity of K562/IM cells to imatinib

A-K562 cells transfected with miR-21 mimic; B-K562/IM cells transfected with miR-21 inhibitor.

2.5 miR-21 对 K562/IM 细胞中 Bcl-2 表达的影响

Western blot 法检测结果显示, 转染阴性对照对 Bcl-2 蛋白的表达无明显变化; 而转染了 miR-21 抑制剂的 K562/IM 细胞中, Bcl-2 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$), 转染了 miR-21 模拟物的 K562 细胞中 Bcl-2 蛋白水平明显增高($P<0.05$), 见图 5。

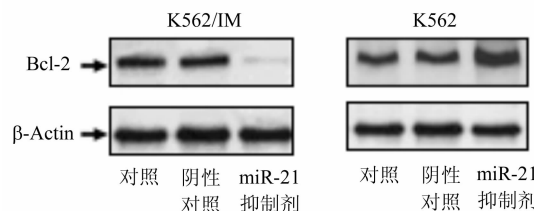


图5 miR-21 对 K562/IM 和 K562 细胞中 Bcl-2 蛋白表达的影响

Fig. 5 The effect of miR-21 on the expression of Bcl-2 protein in K562/IM and K562 cells

3 讨论

miR-21 是 miRNA 家族中的一个亚型, 位于 17q23.2 染色体 FRA17B 脆性区域上, 是具有自主转录单位的 miRNA, 并且有高度保守性。Chan 等^[8]首次发现 miR-21 在人恶性胶质瘤中高表达, 并通过抑制细胞凋亡促进肿瘤的发生。随着研究的

深入,人们采用 Northern 杂交、实时定量 RT-PCR 及 miRNAs 基因芯片等多种实验方法,对 miR-21 在各种肿瘤细胞中的表达进行了研究,结果表明,在大多数肿瘤中,诸如恶性胶质瘤、乳腺癌、胆管癌、胃癌、肺癌、直肠癌及宫颈癌细胞或组织中,miR-21 的表达均显著升高。miR-21 的过表达和多种细胞的耐药密切相关。Meng 等^[9]证实,胆管癌患者存在 miR-21 过表达现象,并且这种过表达导致患者对吉西他滨不敏感。Si 等^[10]发现,用反义核酸技术下调 miR-21 可以增强 MCF-7 细胞对拓扑替康的敏感性,这可能是由于抑制 miR-21 可造成 Bcl-2 蛋白的低表达,从而促进了细胞凋亡有关。Dong 等^[11]发现 miR-21 通过提高 Bcl-2 表达增强胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞株的耐药性。然而,关于 miR-21 与白血病多药耐药的报道较少。本研究发现,STI571 耐药的 K562/IM 细胞中 miR-21 高表达,提示 miRNA 与白血病多药耐药有关,miR-21 可作为逆转或预防白血病多药耐药的治疗靶点。

姜黄素是从郁金、莪术、姜黄、菖蒲的根茎中提取的一种酚性化合物。体内、外的临床研究表明其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种作用^[12-13],能够与一些蛋白包括转录因子、炎症细胞因子以及与细胞存活迁移和血管发生的因子相互作用,并且能调节这些蛋白的活性,被认为在治疗癌症有广泛前途。Mudduluru 等^[5]在研究结肠癌 Rko 和 HCT116 细胞系中发现姜黄素可以通过抑制 AP-1 降低 miR-21 的表达,可以作为 miR-21 的抑制剂。而本研究采用非细胞毒性浓度的姜黄素作用于 K562/IM 细胞,结果显示其可以显著增强 K562/IM 细胞对 STI571 的化疗敏感性,其作用机制可能是通过下调 K562/IM 细胞中 miR-21 的表达水平,并进一步抑制其靶蛋白 Bcl-2 的表达,从而提高了 STI571 诱导的细胞凋亡。

综上所述,本研究发现姜黄素可以提高 STI571 耐药 K562 细胞对 STI571 的敏感性,姜黄

素有可能作为一种化疗增敏剂应用于 STI571 耐药的 CML 患者的治疗。miR-21 有可能成为 STI571 耐药的 CML 治疗的新靶点。

REFERENCES

- [1] MACHOVÁ POLÁKOVÁ K, LOPOTOVÁ T, KLAMOVIČ H, et al. Expression patterns of microRNAs associated with CML phases and their disease related targets [J]. Mol Cancer, 2011(10): 41.
- [2] ROKAH O H, GRANOT G, OVCHARENKO A, et al. Downregulation of miR-31, miR-155, and miR-564 in chronic myeloid leukemia cells [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35501.
- [3] LI Y, ZHU X, GU J, et al. Anti-miR-21 oligonucleotide sensitizes leuemic K562 cells to arsenic trioxide by inducing apoptosis [J]. Cancer Sci, 2010, 101(4): 948-954.
- [4] YU T T, JIANG F S, LIU N N, et al. Study on release and anti-tumor effect of curcumin derivatives *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(3): 289-293.
- [5] MUDDULURU G, GEORGE-WILLIAM J N, MUPPALA S, et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer [J]. Biosci Rep, 2011, 31(3): 185-197.
- [6] BARAN Y, URAL A U, GUNDUZ U. Mechanisms of cellular resistance to imatinib in human chronic myeloid leukemia cells [J]. Hematology, 2007, 12(6): 497-503.
- [7] HUI L L, XU W L, SHEN H L, et al. Triptolide enhance the sensitivity of doxorubicin via regulating microRNA21 expression in K562 /A02 cell line [J]. J Jiangsu Univ(Med Ed) (江苏大学学报: 医学版), 2012, 22(2): 104-109.
- [8] CHAN J A, KRICHEVSKY A M, KOSIK K S, et al. MicroRNA-21 is an anti-apoptotic factor in human glioblastoma cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(14): 6029-6033.
- [9] MENG F, HENSON R, LANG M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines [J]. Gastroenterology, 2006, 130(7): 2113-2129.
- [10] SI M L, ZHU S, WU H, et al. miR-21-mediated tumor growth [J]. Oncogene, 2007, 26(19): 2799-2803.
- [11] DONG J, ZHAO Y P, ZHOU L, et al. Bcl-2 upregulation induced by miR-21 via a direct interaction is associated with apoptosis and chemoresistance in MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells [J]. Arch Med Res, 2011, 42(1): 8-14.
- [12] SANDUR S K, ICHIKAWA H, PANDEY M K, et al. Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane) [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(4): 568-580.
- [13] WANG J B, QI L L, ZHENG S D, et al. Curcumin induces apoptosis through the mitochondria-mediated apoptotic pathway in HT-29 cells [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2009, 10(2): 93-102.

收稿日期: 2013-11-15