

· 基础研究 ·

柴胡皂苷 D 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、周期及周期相关调控因子表达的影响

罗 燕¹ 蒋益兰¹ 李勇敏² 谭小宁² 吕 元² 罗 吉²

摘要 **目的** 观察柴胡皂苷 D (Saikosaponin D, SSD) 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、周期及周期相关因子细胞周期蛋白 A1 (cyclin A1)、细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2)、细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1)、细胞周期蛋白 B2 (cyclin B2) 表达的影响, 探讨 SSD 抑制乳腺癌细胞增殖的可能作用机制。**方法** 采用 CCK-8 法检测不同浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞 12、24、48 h 的生长抑制作用, 流式细胞术检测不同浓度的 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期的影响, 分别用 Western Blot、RT-PCR 法检测周期相关因子 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 蛋白及 mRNA 的表达。**结果** SSD 对 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制率随着 SSD 的浓度增加而升高, 呈剂量依赖性, 同一 SSD 浓度时, 抑制率随着时间的延长而升高, 呈时间依赖性; 与空白组比较, 低浓度 SSD (6.25 $\mu\text{mol/L}$) 及高浓度 SSD (12.50 $\mu\text{mol/L}$) G_1 期细胞数减少 ($P < 0.05$), G_2 期细胞数增加 ($P < 0.05$), 低、高浓度 SSD 组 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 蛋白及 mRNA 相对表达量降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** SSD 可抑制 MDA-MB-231 细胞生长, 将 MDA-MB-231 细胞阻滞在 G_2 期, 且其阻滞细胞周期的机制可能与其降低细胞周期相关因子 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 蛋白及 mRNA 的表达相关。

关键词 柴胡皂苷 D; 乳腺癌; 增殖; 周期

Effects of Saikosaponin D on the Proliferation, Cell Cycle and the Expressions of Cyclins in Breast Cancer MDA-MB-231 Cells LUO Yan¹, JIANG Yi-lan¹, LI Yong-min², TAN Xiao-ning², LV Yuan², and LUO Ji² 1 Department of Oncology, Affiliated Hospital, Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410006); 2 Central Laboratory, Affiliated Hospital, Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410006)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Saikosaponin D (SSD) on the proliferation, cycle and cyclin A1, cyclin A2, cyclin B1, cyclin B2, and to study its possible mechanism for inhibiting the proliferation of breast cancer. **Methods** CCK-8 method was used to detect the growth inhibition of MDA-MB-231 cells at 12, 24, and 48 h, respectively. Flow cytometry was used to detect the effect of different concentrations of SSD on the cell cycle of MDA-MB-231. Western Blot and RT-PCR were used to detect the protein and mRNA expressions of cyclin A1, cyclin A2, cyclin B1, and cyclin B2. **Results** The inhibitory rate of SSD on MDA-MB-231 cells increased in a dose-dependent manner with increased SSD concentration, and increased in a time-dependent manner at the same SSD concentration. Compared with the blank group, the number of cells in G_1 phase in low concentration SSD group (6.25 $\mu\text{mol/L}$) and high concentration SSD (12.50 $\mu\text{mol/L}$) decreased significantly ($P < 0.05$). At the same time, the number of G_2 phase cells of low concentration SSD and high concentration SSD increased significantly ($P < 0.05$). The relative protein and mRNA expressions of cyclin A1, cyclin A2, cyclin B1 and cyclin B2 of low and high dose SSD groups decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** SSD inhibited the

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资金项目 (No. 2017CT5029, No. 2018CT5005); 湖南省科技创新计划项目 (No. 2017TP1033)

作者单位: 1. 湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科 (长沙 410006); 2. 湖南省中医药研究院附属医院中心实验室 (长沙 410006)

通讯作者: 罗 吉, Tel: 0731-85920129, E-mail: luoji927@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190322.104

growth of MDA-MB-231 cells and blocked MDA-MB-231 cells in G₂ phase. The mechanism of cell cycle arrest might be possibly related to decreasing protein and mRNA expressions of cycle-related factors such as cyclin A1, cyclin A2, cyclin B1, and cyclin B2.

KEYWORDS Saikasaponin D; breast cancer; proliferation; cell cycle

乳腺癌是临床常见恶性肿瘤之一,其发病率在我国居女性恶性肿瘤的第 1 位,病死率排名第 5 位;其中,在 30~44 岁的女性恶性肿瘤患者中,乳腺癌病死率居第 1 位^[1]。据最新全球肿瘤数据统计,在全球已确诊的女性癌症病例中,乳腺癌约占 1/4,成为了女性发病率与病死率最高的恶性肿瘤^[2]。目前,乳腺癌的治疗主要以手术切除为主,但术后易复发转移,预后较差;其他治疗手段如放疗、化疗、靶向治疗和内分泌治疗等,虽有一定疗效,但长期使用毒副作用较大,费用较高,对患者造成了一定的经济、心理负担^[3,4]。中医药在防治乳腺癌方面有其独特的优势,其可抑制乳腺癌的增殖和转移,阻滞乳腺癌细胞周期及诱导凋亡,防治术后并发症,逆转耐药,提高生活质量等^[5]。柴胡皂苷(Saikasaponin, SSs)是从柴胡(*Bupleurum falcatum* L.)根茎中分离出的三萜皂苷,具有多重药理作用,根据其化学结构可分为柴胡皂苷 a、b、c、d、m、n、p、t,其中柴胡皂苷 d 是柴胡皂苷中药理活性最强的,其可抑制肿瘤细胞增殖和分裂,诱导细胞凋亡,逆转肿瘤细胞多药耐药等^[6,7]。据报道,SSD 可通过抑制细胞生长,阻断细胞周期或促进细胞凋亡在肾癌、甲状腺癌、胶质瘤、肝癌等恶性肿瘤中发挥抗癌活性^[8-11]。但其对乳腺癌细胞增殖、周期的影响及其作用机制尚未见报道,本实验拟研究其对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞周期的影响并浅析其作用机制。

材料与方法

1 材料

1.1 细胞株 人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 细胞购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库(目录编号为:TCHu227)。

1.2 药物 柴胡皂苷 D 购自四川省维克奇生物科技有限公司,批号:wkq17102505。

1.3 试剂 Dulbecco's modified Eagle Media (DMEM)培养基、胎牛血清(美国 Life Technology 公司,批号分别为 05197、1640958); cDNA 逆转录试剂盒、实时荧光定量 PCR(real-time PCR)试剂盒(日本 Takara 公司,批号分别为 RR047Q、RR430A); cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 单克隆抗体(美国 Abcam 公司,批号分别为: ab32053、

ab185622、ab53699、ab185622); β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(美国 Sigma 公司,批号 A5316); 二抗抗兔抗体(北京中杉金桥公司,批号 T14987)。

1.4 仪器 HERAcell2401 型二氧化碳细胞培养箱(美国 Thermo 公司), EIX808U 型全自动酶标仪(美国 BioTek 公司), SE300 型蛋白质电泳仪(美国 Hoefer 公司), TE22 型蛋白质转膜仪(美国 Hoefer 公司), GBOX 型凝胶成像系统(美国 Syngene 公司), FACSCalibur 型流式细胞分析仪(美国 BD 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 MDA-MB-231 细胞常规复苏后,培养于含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和链霉素的 DMEM(高糖)培养液中,置于 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱内进行培养,细胞汇合率达 80% 左右,胰酶消化细胞成单个细胞悬液,1:3 进行传代培养。

2.2 细胞增殖 采用 CCK-8 法检测。将对数生长期的 MDA-MB-231 细胞接种于无菌 96 孔板中(1×10^5 个/孔),置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h 后,吸去 DMEM 培养基,依次加入不同浓度 SSD 溶液(0、20、40、60、80、100 μ mol/L),每孔 100 μ L,设置 6 个平行孔。继续培养细胞 12、24、48 h,同时每孔加入 CCK8 溶液 20 μ L,混匀,设置空白对照孔(空白对照孔为加入相应量细胞培养液、药物和 CCK8 溶液,无加入细胞的孔),在 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱内反应 1 h,用酶联免疫检测仪检测 450 nm 波长处隔空的测定吸光度,计算各组细胞活力。细胞活力(%) = 各组吸光度/溶剂空白对照组吸光度 $\times 100\%$ 。实验独立重复 3 次。

2.3 细胞周期 采用流式细胞术检测。取处于对数生长期的 MDA-MB-231 细胞接种于 100 mm 培养皿中,培养 24 h 贴壁后,吸去 DMEM 培养基,分别加入高浓度 SSD (12.5 μ mol/L) 和低浓度 SSD (6.25 μ mol/L) 的培养液于培养皿上,每孔 10 mL,每组设置 3 个平行孔,处理 24 h。吸去培养液,用 0.25% 的胰蛋白酶消化收集后,用预冷的 PBS 洗涤 2 次,1 000 r/min 离心,加入预冷的质量浓度为 700 g/L 的乙醇,4 °C 低温条件下固定 24 h,离心、PBS 洗涤后,加入 PI 避光染色 30 min 后,上流式细胞仪检测各组细胞的周期分布情况。实验独立重复 3 次。

2.4 细胞周期相关因子蛋白的表达 采用 Western Blot 检测。取处于对数生长期的 MDA-MB-231 细胞接种于 100 mm 培养皿中,培养 24 h 贴壁后,吸去 DMEM 培养基,分别加入高浓度 SSD (12.5 $\mu\text{mol/L}$) 和低浓度 SSD (6.25 $\mu\text{mol/L}$),每皿 10 mL,每组 3 个重复,同时设置空白对照组(加入相应量不含药物的细胞培养液),药物处理 24 h。蛋白裂解液(强)提总蛋白,二喹啉甲酸(BCA)法测定所提取的蛋白质浓度。按 40 μg /孔蛋白进行 10% SDS-PAGE 分离,湿转法将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)膜上,5% BSA 室温封闭 2 h,分别加入适量稀释后抗体 cyclin B1 (1:5 000)、cyclin B2 (1:2 000)、cyclin A1 (1:3 500)、cyclin A2 (1:5 000)、 β -actin(内参,1:10 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床孵育过夜;TBST 洗涤 15 min $\times$ 3 次,分别加入相应二抗,山羊抗兔(1:5 000,应用于 cyclin B1、cyclin B2、cyclin A1、cyclin A2)、山羊抗小鼠(1:5 000,应用于 β -actin),室温摇床孵育 1 h,TBST 洗涤 15 min $\times$ 2 次,TBS 洗涤 15 min,加入适量增强化学发光法(plus-ECL)发光试剂,暗室内曝显影,图像分析。

2.5 细胞周期相关因子 mRNA 的表达 采用 RT-PCR 检测。酚-氯仿法提取各组细胞总 RNA,按 PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser 试剂盒说明书进行总 RNA 逆转录实验,逆转录条件:37 $^{\circ}\text{C}$,30 min;98 $^{\circ}\text{C}$,5 min;-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。以 cDNA 以模板,与基因特异性引物,通过 PCR 扩增 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2,扩增条件为:94 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s,1 个循环;94 $^{\circ}\text{C}$ 、5 s,59 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s,40 个循环;95 $^{\circ}\text{C}$ 、2 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 、2 s,1 个循环;50 $^{\circ}\text{C}$,保存。RT-PCR 反应结束后首先对解离曲线进行分析,确保只有单一产物被扩增;之后对被扩增基因进行相对定量分析,实验重复 3 次。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列

基因	引物序列(5' - 3')	扩增片段长度(bp)
cyclin A1	CTCCTGTCTGGTGGGAGGA	235
	TCAGGTGTTATTCTGGATCAG	
cyclin A2	AGTAAACAGCCTGCGTTCAACC	261
	GAGGGACCAATGGTTTTCTGG	
cyclin B1	ATGACATGGTGCACCTTCCTCC	271
	GCCAGGTGCTGCATAACTGG	
cyclin B2	GATAACGAAGATTGGGAGAAGCC	244
	CCACTAGGATGGCAGCATG	
GAPDH	CGGGAAGCTTGTCATCAATGG	216
	GGCAGTGATGGCATGGACTG	

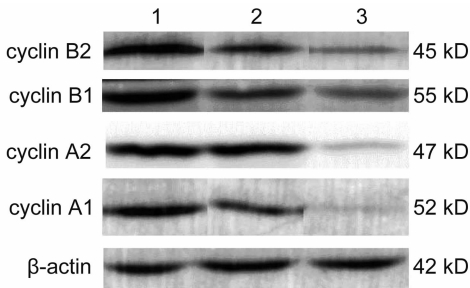
2.6 统计学方法 采用 GraphPad Prism 6 软件进行统计分析,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据进行正态分布检验及组间方差齐性检验,符合正态分布及方差齐性,采用单因素方差分析,并采用 LSD 法进行两两比较,不符合正态分布、方差分析,采用 Kruskal-Wallis H 进行统计处理。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 不同浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞存活率的影响(表 2) SSD 对 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制率随着 SSD 的浓度增加而升高,呈剂量依赖性;在 SSD 浓度相同时,MDA-MB-231 细胞的增殖抑制率随着时间的延长而升高。

2 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期的影响(表 3) 与空白组比较,低、高浓度 SSD 组 G₁ 期细胞数减少($P < 0.05$, $P < 0.01$),S 期细胞数无明显改变($P > 0.05$),G₂ 期细胞数增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与低浓度 SSD 组比较,高浓度 SSD 组 G₁ 期细胞数减少($P < 0.05$),G₂ 期细胞数增加($P < 0.05$)。

3 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期相关因子 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 蛋白表达的影响(图 1,表 4) 与空白组比较,低、高浓度 SSD 组的 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 蛋白相对表达量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与低浓度 SSD 组比较,高浓度 SSD 组的 cyclin B1、cyclin B2、cyclin A1、cyclin A2 蛋白相对表达量均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。



注:1 为空白组;2 为低浓度 SSD 组;3 为高浓度 SSD 组

图 1 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期相关因子蛋白表达的凝胶电泳图

4 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期相关因子 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 mRNA 表达的影响(表 5) 与空白组比较,高、低浓度

表 2 不同浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	存活率(%)		
			12 h	24 h	48 h
空白	3	—	0.958 $\pm$ 0.021	0.980 $\pm$ 0.010	0.962 $\pm$ 0.035
SSD	3	1.56	0.910 $\pm$ 0.009 *	0.730 $\pm$ 0.023 *	0.631 $\pm$ 0.022 **
	3	3.13	0.832 $\pm$ 0.028 *	0.595 $\pm$ 0.026 **	0.427 $\pm$ 0.038 **
	3	6.25	0.636 $\pm$ 0.010 **	0.344 $\pm$ 0.026 **	0.184 $\pm$ 0.037 **
	3	12.50	0.347 $\pm$ 0.014 **	0.220 $\pm$ 0.019 **	0.050 $\pm$ 0.010 **
	3	25.00	0.054 $\pm$ 0.004 **	0.050 $\pm$ 0.009 **	0.040 $\pm$ 0.013 **
	3	50.00	0.054 $\pm$ 0.003 **	0.023 $\pm$ 0.006 **	0.038 $\pm$ 0.009 **
	3	100.00	0.011 $\pm$ 0.001 **	0.022 $\pm$ 0.007 **	0.029 $\pm$ 0.014 **

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 3 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度($\mu\text{mol/L}$)	G ₁ 期	S 期	G ₂ 期
空白	3	—	65.913 $\pm$ 1.567	24.297 $\pm$ 1.390	7.227 $\pm$ 0.165
SSD	3	6.25	54.423 $\pm$ 1.653 *	26.110 $\pm$ 1.453	16.607 $\pm$ 0.891 *
	3	12.50	44.057 $\pm$ 1.433 ** Δ	28.460 $\pm$ 0.716	25.187 $\pm$ 0.540 ** Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与低浓度 SSD 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;表 4、5 同

表 4 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期相关因子蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度($\mu\text{mol/L}$)	cyclin A1	cyclin A2	cyclin B1	cyclin B2
空白	3	—	1.050 $\pm$ 0.036	1.047 $\pm$ 0.024	1.080 $\pm$ 0.046	1.060 $\pm$ 0.046
SSD	3	6.25	0.687 $\pm$ 0.017 *	0.939 $\pm$ 0.026 *	0.788 $\pm$ 0.057 *	0.717 $\pm$ 0.053 *
	3	12.50	0.216 $\pm$ 0.050 ** $\Delta\Delta$	0.323 $\pm$ 0.031 ** $\Delta\Delta$	0.590 $\pm$ 0.026 ** Δ	0.447 $\pm$ 0.026 ** Δ

表 5 低、高浓度 SSD 对 MDA-MB-231 细胞周期相关因子 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度($\mu\text{mol/L}$)	cyclin A1 mRNA	cyclin A2 mRNA	cyclin B1 mRNA	cyclin B2 mRNA
空白	3	—	1.023 $\pm$ 0.015	1.033 $\pm$ 0.024	1.050 $\pm$ 0.025	1.027 $\pm$ 0.018
SSD	3	6.25	0.757 $\pm$ 0.020 **	0.883 $\pm$ 0.020 **	0.657 $\pm$ 0.020 **	0.610 $\pm$ 0.015 **
	3	12.50	0.183 $\pm$ 0.015 ** $\Delta\Delta$	0.687 $\pm$ 0.044 ** Δ	0.563 $\pm$ 0.390 **	0.339 $\pm$ 0.020 ** $\Delta\Delta$

SSD 组的 cyclin A1、cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 mRNA 相对表达量降低($P < 0.01$);与低浓度 SSD 比较,高浓度 SSD 的 cyclin A2、cyclin A1、cyclin B2 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

细胞周期包括 DNA 合成的 S 期、有丝分裂的 M 期、G₀/G₁ 期和 G₂ 期,这些阶段是维持多细胞生物体内稳态的中心环节。细胞增殖是通过细胞周期进程介导的,细胞周期调控的缺失可能导致细胞增殖和细胞死亡的失衡,从而促进肿瘤的形成。因此,调控细胞周期已成为消除癌细胞的有效策略^[12,13]。

Cyclins 包括 cyclin A、B、D 和 E,是真核细胞周期的关键调控因子,在细胞周期从 G₂ 期向 M 期的转变中起着重要的作用,在肺癌、乳腺癌、卵巢癌中高表达,与临床预后不良相关^[14,15]。cyclin A 和 cyclin B 均为细胞周期家族的重要成员,cyclin A 位于细胞核,

出现于 DNA 合成之前,与 cyclin B 协同调控细胞周期从 G₂ 期进入 M 期;cyclin B 位于细胞之中,在 G₂-M 过渡时表达最高^[16]。cyclin A1、cyclin A2 具有组织特异性,可与 cyclin 依赖性蛋白激酶 2 形成复合物,调节有丝分裂,调节细胞周期^[17,18]。cyclin B1、cyclin B2 细胞周期中 G₂/M 进展的关键调节因子,可作为调节亚基与 CDK1 结合为有丝分裂促进因子,驱动 G₂ 到 M 期的转换^[15,16]。

SSD 是从柴胡皂苷中鉴定的活跃成分之一,SSD 药理作用广泛,包括抗炎、抗氧化和抗癌^[19]。其抗癌机制主要为诱导肿瘤细胞分化和凋亡,抑制肿瘤血管生长,逆转肿瘤细胞多药耐药,调节免疫,调控肿瘤细胞自噬等^[20]。本研究表明 SSD 可通过抑制 MDA-MB-231 细胞增殖,降低细胞周期相关因子 cyclin B1、cyclin B2、cyclin A1、cyclin A2 蛋白及 mRNA 的表达,引起 G₂/M 期细胞周期阻滞,达到治疗乳腺癌的目的。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 邵志敏. 乳腺癌保乳手术的进展与评述[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(5): 269-273.
- [4] 刘楠, 朱琳, 李纳, 等. 红花多糖通过阻断 PI3/Akt/mTOR 通路诱导人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞凋亡的机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4374-4379.
- [5] 李云祥, 梁引库, 高飞雄, 等. 中药治疗乳腺癌疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 1-9.
- [6] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 203-208.
- [7] Lee J, Yang DH, Suh JH, et al. Species discrimination of *Radix Bupleuri* through the simultaneous determination of ten saikosaponins by high performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection and electrospray ionization mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2011, 879(32): 3887-3895.
- [8] Cai C, Zhang H, Ou Y, et al. Saikosaponin-d suppresses cell growth in renal cell carcinoma through EGFR/p38 signaling pathway [J]. Neoplasma, 2017, 64(4): 518-525.
- [9] Liu RY, Li JP. Saikosaponin-d inhibits proliferation of human undifferentiated thyroid carcinoma cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(17): 2435-2443.
- [10] Li Y, Cai TJ, Zhang W, et al. Effects of Saikosaponin D on apoptosis in human U87 glioblastoma cells [J]. Molec Med Rep, 2017, 16(2): 1459-1464.
- [11] Li Y, Cai T, Zhang W, et al. Effects of SSD combined with radiation on inhibiting SMMC-7721 hepatoma cell growth[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1340-1344.
- [12] Xiao M, Fan X, Fu Y, et al. Deoxypodophyllotoxin induces cell cycle arrest and apoptosis in human cholangiocarcinoma cells [J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 3177-3182.
- [13] Mechali M, Lutzmann M. The cell cycle: now live and in color[J]. Cell, 2008, 132(3): 341-343.
- [14] Sasaki M, Terabayashi T, Weiss SM, et al. The tumor suppressor MIG6 controls mitotic progression and the G₂/M DNA damage checkpoint by stabilizing the WEE1 kinase[J]. Cell Rep, 2018, 24(5): 1278-1289.
- [15] Zhang HP, Li SY, Wang JP, et al. Clinical significance and biological roles of cyclins in gastric cancer[J]. Oncol Targets Ther, 2018, 11: 6673-6685.
- [16] 贾未玲, 于森. Cyclin B1 与肿瘤细胞周期调控[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2016, 32(6): 659-662.
- [17] 梁晓红, 段广庭, 袁颖. 子宫内膜样腺癌 CD74 和细胞周期蛋白 A1 的表达及关联性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2894-2896.
- [18] Li JA, Liu BC, Song Y, et al. Cyclin A2 regulates symmetrical mitotic spindle formation and centrosome amplification in human colon cancer cells [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(8): 2669-2676.
- [19] Lin X, Wu S, Wang Q, et al. Saikosaponin-D reduces H₂O₂-induced PC12 cell apoptosis by removing ROS and blocking MAPK-dependent oxidative damage[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(8): 1365-1375.
- [20] Feng L, Liu L, Zhao Y, et al. Saikosaponins A, C and D enhance liver-targeting effects of anticancer drugs by modulating drug transporters [J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110092-110102.

(收稿: 2019-01-11 在线: 2019-04-22)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶