



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.009  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.009  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(9):1142-1147.

· 基础研究 ·

## miR-519d 在胰腺癌细胞中的表达及其作用

梁治坤, 程凡天, 胡走肖, 蔡常春

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430014)

### 摘要

**目的:** 探讨 miR-519d 在胰腺癌细胞中的表达及作用。

**方法:** 用 qRT-PCR 检测 miR-519d 在胰腺癌细胞系 AsPC-1、BxPC-3、Capan-2、Panc-1 及正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 中的表达。将 Panc-1 细胞分别转染 miR-519d 过表达质粒 (miR-519d 组) 与阴性对照质粒 (阴性对照组), 以无处理的 Panc-1 细胞为空白对照组, 用 MTT 法、Transwell 实验、Western blot 分别检测转染后细胞的增殖和侵袭能力、凋亡情况以及 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 的表达。

**结果:** 各胰腺癌细胞系中 miR-519d 相对表达量均明显低于正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 (均  $P < 0.05$ ); 与空白对照组比较, miR-519d 组细胞增殖能力降低 (培养 72 h 后明显降低)、凋亡率明显升高、侵袭能力明显减弱、XIAP 蛋白表达量明显降低 (均  $P < 0.05$ ); 阴性对照组各项指标与空白对照组差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

**结论:** miR-519d 在胰腺癌细胞中表达下调, miR-519d 表达下调有增强胰腺癌细胞增殖和侵袭能力、降低凋亡的作用, 该作用可能与其调节 XIAP 蛋白的表达有关。

### 关键词

胰腺肿瘤; 微 RNAs; 细胞增殖; 细胞凋亡; 肿瘤浸润  
中图分类号: R735.9

## Expression and action of miR-519d in pancreatic cancer cells

LIANG Zhikun, CHENG Fantian, HU Zouxiao, CAI Changchun

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the miR-519d expression in pancreatic cancer cells, and its actions.

**Methods:** The miR-519d expressions in pancreatic cancer cell lines AsPC-1, BxPC-3, Capan-2 and Panc-1 as well as in normal pancreatic duct epithelial cell line HPDE6-C7 were detected by qRT-PCR. The Panc-1 cells were transfected with miR-519d over-expression plasmid (miR-519d group) and negative plasmid (negative control group) respectively, with untreated Panc-1 cells as blank control group. After that, the proliferative and invasion abilities, apoptosis and expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) were determined by MTT assay, Transwell assay, flow cytometry and Western blot analysis, respectively.

**Results:** The relative expression level of miR-519d in each pancreatic cancer cell line was significantly lower than that in normal pancreatic duct epithelial HPDE6-C7 cells (all  $P < 0.05$ ). In cells of miR-519d group compared with blank control group, the proliferative ability was reduced (significantly reduced after 72-h culture), the apoptosis

收稿日期: 2018-06-24; 修订日期: 2018-08-14。

作者简介: 梁治坤, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院主治医师, 主要从事肝胆胰腺肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 蔡常春, Email: changchuncaai879@sina.com

rate was significantly increased, the invasion ability was significantly decreased and the expression level of XIAP protein was significantly down-regulated (all  $P < 0.05$ ). All the differences of the observed parameters in negative control group and blank control group showed no statistical significance (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The miR-519d expression is down-regulated in pancreatic cancer cells. Down-regulation of miR-519d expression can enhance the proliferative and invasion abilities, and decrease apoptosis in pancreatic cancer cell lines, and these actions may be associated with its regulating XIAP protein expression.

**Key words**

Pancreatic Neoplasms; MicroRNAs; Cell Proliferation; Apoptosis; Neoplasm Invasiveness

**CLC number:** R735.9

胰腺癌是种恶性程度极高的肿瘤,其发病隐匿。在确诊时多数患者已进入晚期,导致能接受手术的患者仅15%~20%,术后患者生存期仅9~11个月<sup>[1]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度在19~21 nt的短链非编码RNA,其通过靶向结合mRNA调控目的基因的表达<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明,miRNA异常表达与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关。miR-519d可参与调控细胞周期、分化、衰老和凋亡等过程<sup>[4-6]</sup>,其在多种肿瘤中被发现有抑癌作用,包括卵巢癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、宫颈癌<sup>[9]</sup>、肺癌<sup>[10]</sup>和结肠癌<sup>[11]</sup>等。然而,鲜见文献报道miR-519d对胰腺癌的关系,本文研究miR-519d对胰腺癌增殖和凋亡的影响及可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

实验所需的细胞系,包括人正常胰腺导管上皮细胞系及4种胰腺癌细胞系均由华中科技大学同济医学院基础医学部馈赠;实验所需的一抗,包括X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)及GAPDH一抗购自Santa cruz公司;羊抗兔二抗购自美国Cell signaling公司;RPMI1640细胞培养基购自北京友康恒业生物科技有限公司;Lipofectamine™ 3000 Transfection Reagent购自美国Thermo Fisher公司;阴性对照序列质粒pcDNA6.2-GW/miRNA随机序列和过表达序列质粒pcDNA6.2-GW/miR-519d模拟物由广州锐博生物技术有限公司合成。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞分组** 实验所需的细胞系均在37℃、5% CO<sub>2</sub>的条件,培养于RPMI1640细胞培养基,消化传代时间为48 h,对数生长期细胞为实验所采用的细胞。将Panc-1细胞系分成3组,miR-519d

过表达组(miR-519d组)、阴性对照组及空白对照组,以每孔 $2 \times 10^5$ 个接种于6孔板上,miR-519d组及阴性对照组经Lipofectamine™ 3000分别转染过表达质粒pcDNA6.2-GW/miR-519d模拟物及阴性对照质粒pcDNA6.2-GW/miRNA随机序列,空白对照组作为空白对照。miR-519d模拟物正义链:5'-CAA AGU GCC UCC CUU UAG AGU G-3',反义链:5'-CUC UAA AGG GAG GCA CUU UGU U-3'。阴性对照随机序列正义链:5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT-3',反义链:5'-ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT-3'。

**1.2.2 qRT-PCR检测** 提取细胞总miRNAs的试剂为提取纯化一体试剂盒(美国Zymoresearch公司),按说明书提取收集待测细胞系和miR-519d组、阴性对照组及空白对照组细胞的总miRNA,采用ABI实时荧光定量PCR仪器,以U6小核为内参,在95℃预变性30 s、95℃ 5 s、60℃ 20 s共40个循环的反应条件下,测定miR-519d组、阴性对照组及空白对照组3组样品的循环阈值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法定量,计算miR-519p的相对表达量。

**1.2.3 细胞增殖能力检测** 采用MTT法测定miR-519d组、阴性对照组及空白对照组3组细胞增殖能力,将miR-519d组、阴性对照组及空白对照组每孔按200 μL的体积上样,以 $2 \times 10^3$ 个/孔的标准种植,培养0、24、48、72、96 h后,将20 μL MTT加至每个孔中,用DNM-9606酶标分析仪测定3组的吸光度,绘制细胞增殖曲线,纵坐标为吸光度,横坐标为时间。

**1.2.4 细胞凋亡检测** 将miR-519d组、阴性对照组及空白对照组细胞培养24 h后,用Annexin V/PI染色后,消化后,重悬混匀采用结合缓冲液,随后加入Annexin V抗体,PI染料于避光10 min后加入,采用流式细胞术测定细胞凋亡,计算细胞凋亡率,实验经3次重复,数据取3次的平均值。

**1.2.5 细胞侵袭能力检测** 将 miR-519d 组、阴性对照组及空白对照组三组各以  $2 \times 10^4$  个细胞接种于碳酸磷脂表面, 行 Transwell 实验, 在  $37^\circ\text{C}$  条件下培养 24 h, 用 1% 多聚甲醛与膜下面的细胞结合, 染色采用 0.2% 结晶紫溶液, 在 200 倍视野下按随机法取 10 个视野, 计算穿膜细胞数, 重复 3 次实验, 以 3 次的平均值为所得数据。

**1.2.6 Western blot 检测** 将 miR-519d 组、阴性对照组及空白对照组细胞培养 24 h 后, 裂解变性各组细胞, 按常规条件行 Western blot, 条件为: 浓缩胶 80 V 60 min, 分离胶 100 V 90 min, 一抗浓度为 1:400, 二抗浓度为 1:800, 经电子发光液显影后分析蛋白灰度值, 实验经 3 次重复后, 取均值。

### 1.3 统计学处理

采用统计软件用 SPSS 20.0, 计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组数据比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-519d 在正常胰腺导管上皮细胞系及胰腺癌细胞系中的表达

qRT-PCR 结果显示, AsPC-1、BxPC-3、Capan-2 及 Panc-1 胰腺癌细胞系 miR-519d 表达量均低于正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7, 分别为:  $0.22 \pm 0.02$  vs.  $1.0 \pm 0.04$ 、 $0.38 \pm 0.03$  vs.  $1.0 \pm 0.04$ 、 $0.58 \pm 0.05$  vs.  $1.0 \pm 0.04$ 、 $0.29 \pm 0.03$  vs.  $1.0 \pm 0.04$ , 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (图 1)。

### 2.2 转染效率及细胞增殖检测结果

转染 24 h 后, miR-519d 组 miR-519d 相对

表达量明显高于空白对照组 ( $11.73 \pm 0.51$  vs.  $1.00 \pm 0.08$ ,  $P < 0.001$ ), 而阴性对照组 miR-519d 相对表达量与空白对照组无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (图 2A)。MTT 结果显示, 在转染后 0、24、48、72、96 h, miR-519d 组与空白对照组的  $\text{OD}_{490\text{nm}}$  值比较分别为  $0.14 \pm 0.02$  vs.  $0.11 \pm 0.03$  ( $t = 1.224$ ,  $P = 0.288$ )、 $0.19 \pm 0.02$  vs.  $0.22 \pm 0.02$  ( $t = -0.961$ ,  $P = 0.391$ )、 $0.29 \pm 0.03$  vs.  $0.39 \pm 0.04$  ( $t = -2.424$ ,  $P = 0.072$ )、 $0.38 \pm 0.04$  vs.  $0.66 \pm 0.07$  ( $t = -6.762$ ,  $P = 0.002$ )、 $0.51 \pm 0.06$  vs.  $1.05 \pm 0.09$  ( $t = -7.366$ ,  $P = 0.002$ ); 阴性对照组各对应时间点  $\text{OD}_{490\text{nm}}$  值分别为  $0.12 \pm 0.02$ 、 $0.21 \pm 0.03$ 、 $0.36 \pm 0.04$ 、 $0.63 \pm 0.05$ 、 $0.97 \pm 0.09$ , 各时间点与空白对照组对应时间点差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (图 2B)。

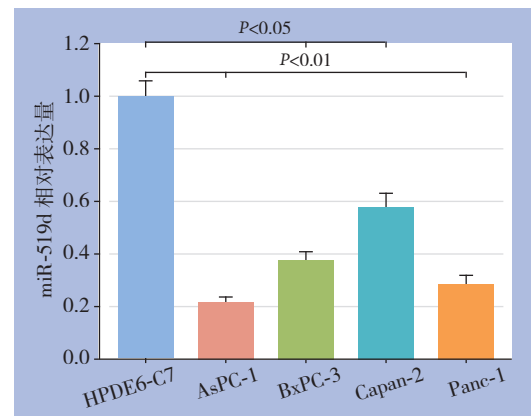


图 1 miR-519d 在正常胰腺导管上皮细胞系及胰腺癌细胞系中的表达

Figure 1 The expressions of miR-519d in normal pancreatic duct epithelial cell line and pancreatic cancer cell lines

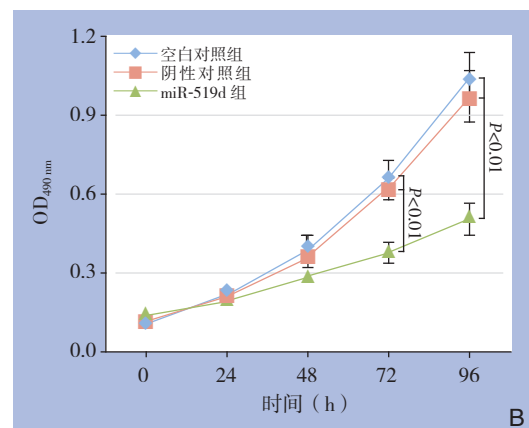
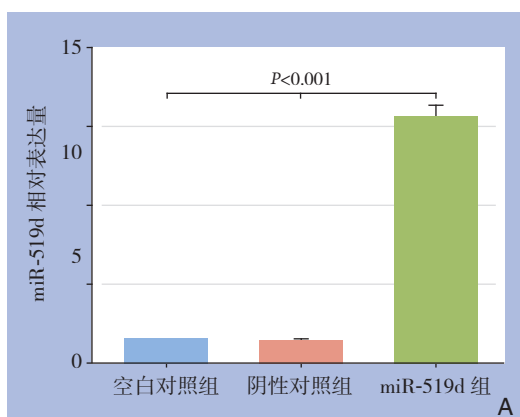


图 2 转染效率及细胞增殖检测 A: 各组细胞中 miR-519d 表达量比较; B: 各组细胞增殖曲线

Figure 2 Examination of transfection efficiency and proliferative ability of the cells A: Comparison of expression levels of miR-519d among groups; B: Proliferative curves of the three groups

### 2.3 细胞凋亡检测结果

流式细胞检测结果显示, miR-519d组细胞死亡率高于空白对照组[(23.06 ± 2.46)% vs.

(5.46 ± 0.82)%,  $t=12.468$ ,  $P=0.006$ ]; 阴性对照组死亡率为(4.78 ± 0.63)%, 与阴性对照组差异无统计学意义( $t=1.139$ ,  $P=0.337$ ) (图3)。

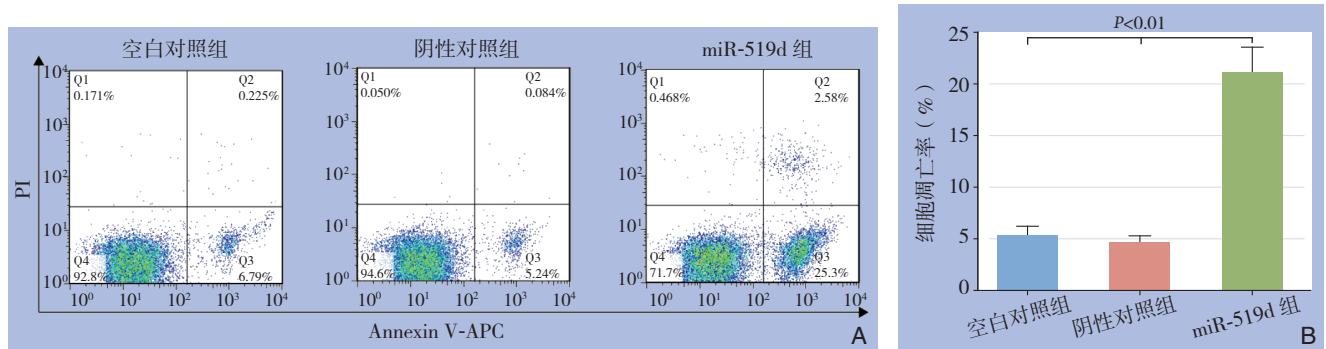


图3 细胞凋亡检测 A: 各组细胞凋亡流式细胞术检测结果; B: 各组细胞凋亡率比较

Figure 3 Apoptosis measurement A: Results of apoptosis determination of the three groups of cells by flow cytometry; B: Comparison of apoptosis rates among groups

### 2.4 细胞侵袭能力检测结果

Transwell实验结果显示, 200倍视野下, miR-519d组侵袭细胞数少于空白对照组[(92.3 ± 10.1)个 vs. (163.8 ± 17.18)个,  $P<0.01$ ]; 阴性对照组与空白对照组侵袭细胞数差异无统计学意义[(163.8 ± 17.1)个 vs.

(151.3 ± 14.8)个,  $P>0.05$ ] (图4)。

### 2.5 XIAP蛋白表达检测结果

Western blot结果显示, miR-519d组XIAP蛋白表达量低于空白对照组(0.36 ± 0.04 vs. 1.0 ± 0.07,  $P=0.006$ ); 阴性对照组与空白对照组XIAP蛋白表达量差异无统计学意义( $P>0.05$ ) (图5)。

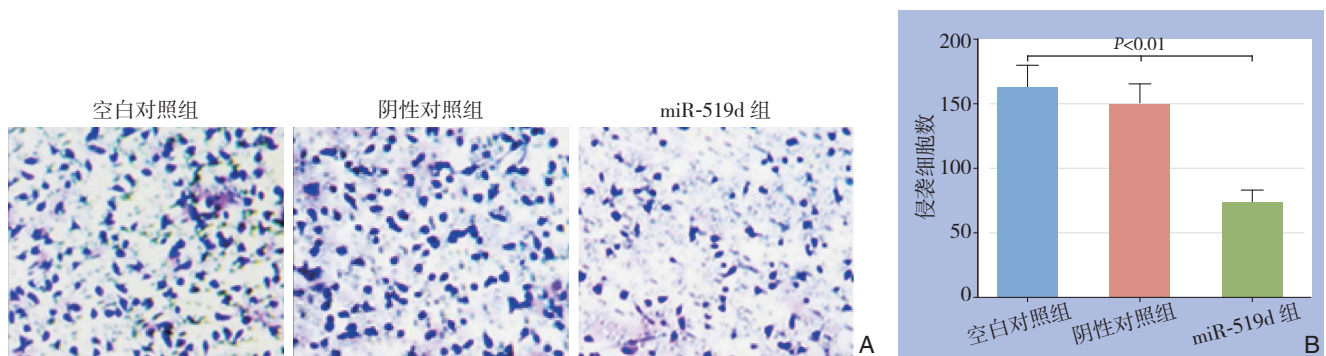


图4 细胞侵袭能力检测 A: Transwell 实各组侵袭细胞 (×200); B: 各组侵袭细胞数比较

Figure 4 Invasion ability detection A: Transwell assay for invading cells in each group (×200); B: Comparison of numbers of invading cells among groups

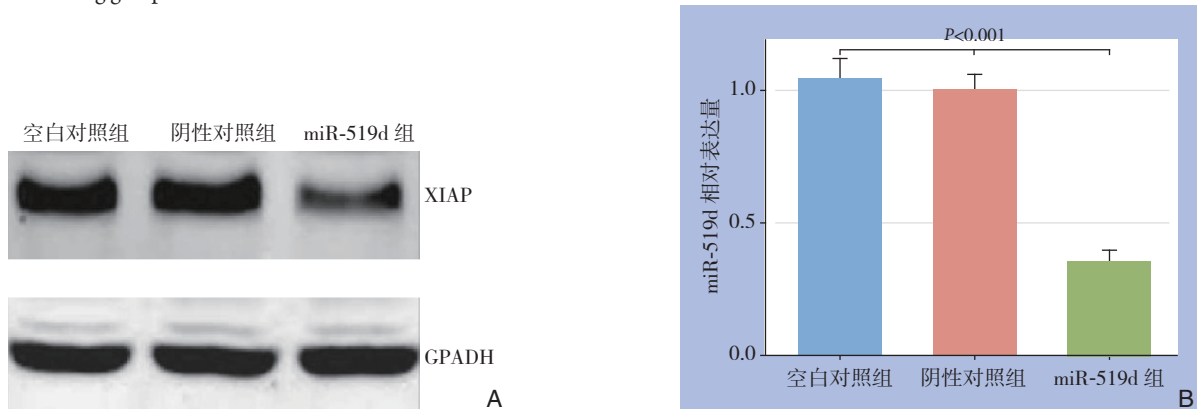


图5 XIAP蛋白表达检测 A: Western blot 检测各组 XIAP 蛋白; B: 各组 XIAP 蛋白表达量的比较

Figure 5 XIAP protein expression determination A: XIAP protein expression of each group detected by Western blot; B: Comparison of XIAP protein expression levels among groups

### 3 讨论

由于发病隐匿, 80%的胰腺癌患者于就诊时已进入中晚期, 这使得胰腺癌预后较差<sup>[1]</sup>。研究<sup>[12]</sup>表明, 特定miRNA的异常表达可作为反映胰腺癌预后的标志物。例如, miR-212和miR-132在胰腺癌中的异常高表达能够作为区分良性还是恶性病变的指标<sup>[13]</sup>。血清中高miR-196a水平与胰腺癌患者的恶性程度及低生存率相关, 可用来筛选适合手术的早期患者<sup>[14]</sup>。

miR-519d定位于19号染色体C19MC区域, 该区域的所有miRNA由RNA聚合酶II转录而来<sup>[15]</sup>。在本研究中, 通过比较胰腺癌细胞系及正常胰腺上皮细胞系, 发现miR-519d的表达量在胰腺癌细胞中是显著被抑制的, 这提示miR-519d可能在胰腺癌中发挥着类似于抑癌基因的功能。在卵巢癌患者晚期病灶中, miR-519d的表达量是早期患者的1/3, 这提示miR-519d可能在卵巢癌患者中发挥抑癌基因的作用<sup>[16]</sup>。在原发性肝癌中, 通过下调Ki-67抗原的表达, miR-519d可对肝癌增殖产生抑制作用, miR-519d扮演着抑癌的作用<sup>[17]</sup>。但是, 也有研究<sup>[18]</sup>发现在肝癌细胞系中, miR-519d可受到p53低甲基化状态的调控导致表达上调。miR-519d能够通过靶向调控第10号染色体同源缺失性磷酸酶张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAC-gamma serine/threonine-protein kinase, Akt3)/蛋白激酶B (protein kinase B, PKB)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 和基质金属蛋白酶2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP2) 在肝癌中发挥抑癌基因的作用<sup>[18]</sup>。这提示miR-519d在不同的肿瘤类型中可能发挥不同的功能。

在本研究中, 相对于正常胰腺上皮细胞系, 过表达miR-519d的miR-519d组胰腺癌细胞增殖和侵袭能力被明显抑制了, 同时凋亡率升高, 提示miR-519d在胰腺癌中扮演着抑癌基因的作用, miR-519d可抑制增殖和侵袭, 并促进凋亡, 这与卵巢癌<sup>[16]</sup>中结果类似。

前人通过生物信息学分析和双荧光素酶报告实验证明, XIAP是miR-519d的靶基因之一<sup>[19]</sup>, miR-519d可通过抑制XIAP的表达, 进而抑制癌细胞的增殖, 并提高癌细胞对顺铂的敏感性<sup>[19]</sup>。

XIAP具有抑制半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 的活性, 其在卵巢癌细胞和组织中表达上调, 可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶/Akt通路、抑制caspase的活性, 进而使癌细胞产生凋亡抑制和化疗耐药<sup>[20]</sup>。XIAP受到NF- $\kappa$ B的调控, 直接抑制起始凋亡蛋白caspase-9和效应凋亡蛋白酶caspase-3、caspase-7, 其是外源性凋亡途径和内源性凋亡途径的重要节点<sup>[21]</sup>。同时XIAP也可激活NF- $\kappa$ B, 形成一个正反馈通路, 能够放大影响效应, NF- $\kappa$ B的激活是多种恶性肿瘤发生化疗耐药的重要原因<sup>[22]</sup>。在本研究中, 发现过表达miR-519d可显著降低XIAP的表达, 这提示在胰腺癌中, miR-519d上调表达可能通过下调XIAP表达, 进而影响内外源性凋亡信号通路, 进而促进胰腺癌细胞凋亡, 这可能是miR-519d过表达后胰腺癌细胞凋亡率增加的机制之一, 同时也提示miR-519d和XIAP可能作为一个潜在胰腺癌诊疗靶标以及化疗耐药分子靶点。

当然, 由于是体外细胞系实验, 本研究难免存在一定的不足, 比如, miR-519d在动物体内的结果如何, miR-519d与上下游分子的作用机制, 都值得进一步研究。

综上, 本研究发现miR-519d在胰腺癌细胞系中低表达, 上调miR-519d的表达可抑制胰腺癌细胞增殖和侵袭, 并促进凋亡, 其机制可能与XIAP下调表达有关, miR-519d可能成为胰腺癌治疗中的潜在靶点。

### 参考文献

- [1] Simons JP, Ng SC, McDade TP, et al. Progress for resectable pancreatic [corrected] cancer?: a population-based assessment of US practices[J]. *Cancer*, 2010, 116(7):1681-1690. doi: 10.1002/ncr.24918.
- [2] Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, et al. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(3):235-246. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0893.
- [3] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9):597-610. doi: 10.1038/nrg2843.
- [4] Abdelmohsen K, Srikantan S, Tominaga K, et al. Growth inhibition by miR-519 via multiple p21-inducing pathways[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(13):2530-2548. doi: 10.1128/MCB.00510-12.
- [5] Marasa BS, Srikantan S, Martindale JL, et al. MicroRNA profiling in human diploid fibroblasts uncovers miR-519 role in replicative

- senescence[J]. Aging (Albany NY), 2010, 2(6):333–343. doi: 10.18632/aging.100159.
- [6] Abdelmohsen K, Kim MM, Srikantan S, et al. miR-519 suppresses tumor growth by reducing HuR levels[J]. Cell Cycle, 2010, 9(7):1354–1359. doi: 10.4161/cc.9.7.11164.
- [7] Pang Y, Mao H, Shen L, et al. MiR-519d represses ovarian cancer cell proliferation and enhances cisplatin-mediated cytotoxicity in vitro by targeting XIAP[J]. Oncotargets Ther, 2014, 7:587–597. doi: 10.2147/OTT.S60289.
- [8] Deng X, Zhao Y, Wang B. miR-519d-mediated downregulation of STAT3 suppresses breast cancer progression[J]. Oncol Rep, 2015, 34(4): 2188–2194. doi: 10.3892/or.2015.4160.
- [9] Zhou JY, Zheng SR, Liu J, et al. MiR-519d facilitates the progression and metastasis of cervical cancer through direct targeting Smad7[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16:21. doi: 10.1186/s12935-016-0298-1.
- [10] Bai Y, Lu C, Zhang G, et al. Overexpression of miR-519d in lung adenocarcinoma inhibits cell proliferation and invasion via the association of eIF4H[J]. Tumor Biol, 2017, 39(3):1010428317694566. doi: 10.1177/1010428317694566.
- [11] Yang X, Hu Y, Liu Y, et al. C14orf28 downregulated by miR-519d contributes to oncogenicity and regulates apoptosis and EMT in colorectal cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 434(1/2):197–208. doi: 10.1007/s11010-017-3049-2.
- [12] Zhou X, Huang Z, Xu L, et al. A panel of 13-miRNA signature as a potential biomarker for predicting survival in pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(43):69616–69624. doi: 10.18632/oncotarget.11903.
- [13] Park JK, Henry JC, Jiang J, et al. miR-132 and miR-212 are increased in pancreatic cancer and target the retinoblastoma tumor suppressor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011,406(4):518–523. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.065.
- [14] Kong X, Du Y, Wang G, et al. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2):602–609. doi: 10.1007/s10620-010-1285-3.
- [15] Liu C, Xu P, Chen D, et al. Roles of autophagy-related genes Beclin-1 and LC3 in the development and progression of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia[J]. Biomed Rep, 2013, 1(6):855–860. doi: 10.3892/br.2013.171.
- [16] White EJ, Martin V, Liu JL, et al. Autophagy regulation in cancer development and therapy[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(3):362–372.
- [17] Sridharan S, Jain K, Basu A. Regulation of autophagy by kinases[J]. Cancers (Basel), 2011, 3(2):2630–2654. doi: 10.3390/cancers3022630.
- [18] Klümpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, et al. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient With Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Clin Oncol, 2016, 29(6):e150–153. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7825.
- [19] Pang Y, Si M, Sun B, et al. DHA2, a synthesized derivative of bisbibenzyl, exerts antitumor activity against ovarian cancer through inhibition of XIAP and Akt/mTOR pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 69:163–174. doi: 10.1016/j.fct.2014.04.010.
- [20] Checinska A, Hoogeland BS, Rodriguez JA, et al. Role of XIAP in inhibiting cisplatin-induced caspase activation in non-small cell lung cancer cells: a small molecule Smac mimic sensitizes for chemotherapy-induced apoptosis by enhancing caspase-3 activation[J]. Exp Cell Res, 2016, 313(6):1215–1224. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.12.011.
- [21] Dai Y, Lawrence TS, Xu L. Overcoming cancer therapy resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins and nuclear factor-kappa B[J]. Am J Transl Res, 2009, 1(1):1–15.
- [22] Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(1):33–40. doi: 10.1038/nrd2781.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 梁治坤,程凡天,胡走肖,等. miR-519d在胰腺癌细胞中的表达及其作用[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(9):1142–1147. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.009

Cite this article as: Liang ZK, Cheng FT, Hu ZX, et al. Expression and action of miR-519d in pancreatic cancer cells[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(9):1142–1147. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.009