

参芪扶正注射液通过调控 miR-29b/Bcl-2 通路逆转胰腺癌多药耐药研究

文柳静, 张 洁

天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: 目的 研究参芪扶正注射液对微小 RNA-29b (microRNA-29b, *miR-29b*) 和 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达的影响, 探究参芪扶正注射液逆转胰腺癌多药耐药的机制。方法 将 *miR-29b* 模拟物 (*miR-29b* mimics) 和 *miR-29b* 抑制剂 (*miR-29b* inhibitors) 转染至人胰腺癌 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu) 耐药细胞株 Patu8988/5-Fu, 采用 qRT-PCR 检测参芪扶正注射液 (5、10、20 $\mu\text{L/mL}$) 对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响; 采用 MTT 法检测 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988 细胞活力的影响; 采用 Western blotting 法检测 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达的影响。结果 与对照组比较, 参芪扶正注射液组 Patu8988/5-Fu 细胞中 *miR-29b* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001); *miR-29b* mimics 组 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$), *miR-29b* inhibitors 组 *miR-29b* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$); *miR-29b* mimics 组 Patu8988 细胞活力显著降低 ($P < 0.05$), *miR-29b* inhibitors 组 Patu8988 细胞活力显著升高 ($P < 0.01$); *miR-29b* mimics 组 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), *miR-29b* mimics + 参芪扶正注射液组 Bcl-2 蛋白表达水平进一步降低 ($P < 0.05$); *miR-29b* inhibitors 组 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$), *miR-29b* mimics + 参芪扶正注射液组 Bcl-2 蛋白水平无明显变化。结论 *miR-29b* 通过下调 Bcl-2 蛋白表达抑制 Patu8988 细胞增殖, 参芪扶正注射液可能通过调控 *miR-29b*/Bcl-2 通路从而逆转肿瘤多药耐药。

关键词: 参芪扶正注射液; 胰腺癌; Patu8988/5-Fu; 耐药性; *miR-29b*; Bcl-2

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)14-4262-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.018

Mechanism of Shengqi Fuzheng Injection on reversing multidrug resistance of pancreatic cancer by regulating miR-29b/Bcl-2 pathway

WEN Liu-jing, ZHANG Jie

Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Malignant Tumor, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To study the effect of Shenqi Fuzheng Injection (参芪扶正注射液) on expression of microRNA-29b (*miR-29b*) and B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), and explore the possible mechanisms of Shenqi Fuzheng Injection on reversing multidrug resistance in pancreatic cancer. **Methods** *miR-29b* mimics and *miR-29b* inhibitors were transfected into human pancreatic cancer 5-fluorouracil (5-Fu) resistant cell line Patu8988/5-Fu, qRT-PCR was used to detect the effect of Shenqi Fuzheng Injection (5, 10, 20 $\mu\text{L/mL}$) on *miR-29b* mRNA expression in Patu8988/5-Fu cells; MTT method was used to detect the effect of *miR-29b* mimics and *miR-29b* inhibitors on viability of Patu8988 cells; Western blotting method was used to detect the effect of *miR-29b* mimics and *miR-29b* inhibitors on Bcl-2 protein expression in Patu8988/5-Fu cells. **Results** Compared with control group, *miR-29b* mRNA level in Patu8988/5-Fu cells in Shenqi Fuzheng Injection group was significantly increased ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001); *miR-29b* mRNA level of Patu8988/5-Fu cells in *miR-29b* mimics group was significantly increased ($P < 0.001$), *miR-29b* mRNA level in *miR-29b* inhibitors group was significantly decreased ($P < 0.01$); Viability of Patu8988 cells in *miR-29b* mimics group was significantly decreased ($P < 0.05$), viability of Patu8988 cells in *miR-29b* inhibitors group was significantly increased ($P < 0.01$); Bcl-2 protein expression of Patu8988/5-Fu cells in *miR-29b* mimics group was significantly reduced ($P < 0.05$), Bcl-2 protein expression in

收稿日期: 2021-02-01

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2020KJ145)

作者简介: 文柳静, 硕士, 副主任药师, 研究方向为抗肿瘤药物研究、临床药学。Tel: (022)23340123 E-mail: ddian2001@163.com

miR-29b mimics + Shenqi Fuzheng Injection was further reduced ($P < 0.05$); Bcl-2 protein level of Patu8988/5-Fu cells in *miR-29b* inhibitors group was significantly increased ($P < 0.05$), Bcl-2 protein expression in *miR-29b* mimics + Shenqi Fuzheng Injection group had no significant change. **Conclusion** *miR-29b* inhibits the proliferation of Patu8988 cells by down-regulating Bcl-2 expression, Shenqi Fuzheng Injection may reverse tumor multidrug resistance by regulating *miR-29b*/Bcl-2 pathway.

Key words: Shengqi Fuzheng Injection; pancreatic cancer; Patu8988/5-Fu; drug resistance; microRNA-29b; Bcl-2

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤，早期不易诊断，手术预后差^[1]。2019 年美国癌症协会发布的数据表明，胰腺癌 5 年生存率为 9%，是生存率最低的肿瘤^[2]。目前，化疗是治疗胰腺癌的主要手段^[3]。但是，肿瘤多药耐药的发生往往导致化疗失败。中药可以逆转胰腺癌的化疗耐药，增加其敏感性^[4-6]。随着生物学技术的进步，大量研究显示，微小 RNA (microRNA, *miRNA*) 通过降解 mRNA 或抑制翻译来调控基因表达，从而参与多种生物过程，影响肿瘤的发展、预后以及耐药^[7]。*miRNA* 在胰腺癌发生发展中发挥了重要的调节作用^[8]。*miRNA-155* 通过提高抗凋亡因子的活性产生化疗药物的耐药性，靶向 *miRNA-155* 能够有效降低肿瘤细胞耐药性^[9]。过表达 *miRNA-145-5P* 能够抑制胰腺导管腺癌 PDAC 细胞的增殖和侵袭能力，下调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达，表明其与肿瘤的耐药性密切相关^[10]。

本课题组前期研究结果显示^[11]，参芪扶正注射液能够通过下调人胰腺癌 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu) 耐药细胞株 Patu8988/5-Fu 多药耐药基因 1 (multidrug resistance gene 1, MDR1) 和 Bcl-2 表达，上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达，从而逆转 Patu8988/5-Fu 细胞多药耐药。本研究考察参芪扶正注射液对 *miR-29b* 表达的影响以及 *miR-29b* 对 Patu8988 细胞增殖能力的影响，探讨 Patu8988/5-Fu 耐药细胞中 *miR-29b* 模拟物 (*miR-29b* mimics) 和 *miR-29b* 抑制剂 (*miR-29b* inhibitors) 对 Bcl-2 蛋白表达的差异，为参芪扶正注射液逆转胰腺癌多药耐药的机制提供依据。

1 材料

1.1 细胞

人胰腺癌细胞株 Patu8988 购自南京凯基生物科技发展有限公司

1.2 药品与试剂

参芪扶正注射液 (批号 190934, 250 mL/瓶) 购自丽珠集团利民制药厂; RPMI 1640 培养基 (批号 8117203) 购自美国 Gibco 公司; 5-Fu (批号 1801091)

购自天津金耀集团有限公司; 特异性引物、Prime Script RT Master Mix 和 SYBR Premix EX Taq II 购自日本 Takara 公司; *miR-29b* mimics、*miR-29b* inhibitors、FECT™ CP 转染试剂购自广州市锐博生物科技有限公司; HRP 标记的羊抗小鼠 IgG 抗体 (批号 9109) 购自武汉博士德生物工程有限公司; ECL 超敏发光液 (批号 1815a01) 购自北京普利莱基因技术有限公司; β -actin 抗体 (批号 8457S)、Bcl-2 抗体 (批号 15071) 购自美国 CST 公司。

1.3 仪器

PCR 仪购自英国 Corbett 公司; ImageQuant LAS 4000 mini 成像系统购自美国 GE 公司。

2 方法

2.1 细胞培养和耐药细胞株的建立

Patu8988 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基，于 37 ℃、5% CO₂ 细胞培养箱中培养。按课题组前期方法^[11]建立 Patu8988/5-Fu 耐药细胞株，将诱导成功的 Patu8988/5-Fu 细胞在含 20 μ g/mL 5-Fu 的培养液中培养，取培养 5 代且处在对数生长期的细胞进行后续实验。

2.2 参芪扶正注射液对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响

将处于对数生长期的 Patu8988/5-FU 细胞，以 2×10^5 /mL 接种于 6 孔板，培养 24 h。设置对照组和参芪扶正注射液 (5、10、20 μ L/mL) 组，各给药组加入相应药物，对照组加入不含药物的培养基，分别培养 12、24 h，收集细胞。按照试剂盒说明书提取细胞总 RNA 并合成 cDNA，进行 qRT-PCR 分析。引物序列: *miR-29b* 上游引物 5'-GGTACCGG-TTGTCTTGGGTTTATTG-3'，下游引物 5'-GAAT-TCAAATACTTCAGAGCTG-3'；U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'，下游引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

2.3 转染 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响

将处于对数生长期的 Patu8988/5-FU 细胞，以 2×10^5 /mL 接种于 6 孔板，待细胞融合度达到 30%~

50%时按照试剂盒说明书进行转染。*miR-29b* mimics 引物序列 5'-UAGCACCAUUUGAAAUCAGUG-UU-3'; *miR-29b* inhibitors 引物序列 5'-UAGCAC-CAUUUGAAAUCAGUGUU-3'。转染 24 h 后, 按“2.2”项下方法检测 Patu8988/5-FU 细胞中 *miR-29b* mRNA 表达情况。

2.4 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988 细胞活力的影响

将处于对数生长期的 Patu8988 细胞, 以 4×10^4 /mL 接种于 96 孔板, 培养 24 h。设置对照组、*miR-29b* mimics 组和 *miR-29b* inhibitors 组, 按照试剂盒说明书将 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 分别转染至细胞内, 培养 6 d, 加入 MTT, 采用酶标仪测定 490 nm 波长处吸光度 (A) 值。

2.5 参芪扶正注射液对 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达的影响

将处于对数生长期的 Patu8988/5-FU 细胞, 以 2×10^5 /mL 接种于 6 孔板, 培养 24 h。设置对照组、mimics 阴性对照 (NC mimics) 组、*miR-29b* mimics 组、*miR-29b* mimics+参芪扶正注射液 (20 μ L/mL) 组、抑制剂阴性对照 (anti-*miR*-NC) 组、*miR-29b* inhibitors 组、*miR-29b* inhibitors+参芪扶正注射液 (20 μ L/mL) 组, 按照试剂盒说明书将 *miR-29b* mimics、*miR-29b* inhibitors 及相应对照分别转染至细胞内, 各给药组加入相应药物, 对照组加入不含药物的培养基, 培养 24 h, 收集细胞。加入裂解液, 4 $^{\circ}$ C、13 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白质量浓度, 蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5%脱脂牛奶封闭 2 h, 分别加入 Bcl-2、 β -actin 抗体 (1:1000), 室温孵育 1 h 后, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜; 加入 HRP 标记的羊抗小鼠 IgG 抗体 (1:200),

室温孵育 1 h, 加入 ECL 超敏发光液显影, 采用 ImageQuant LAS 软件成像。

2.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 软件中单因素方差分析 (One-way ANOVA) 进行统计分析。

3 结果

3.1 参芪扶正注射液对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响

如图 1 所示, 与对照组比较, 参芪扶正注射液 (20 μ L/mL) 作用于 Patu8988/5-Fu 细胞 12 h, 显著上调 *miR-29b* mRNA 表达水平 ($P < 0.001$); 参芪扶正注射液 (5、10、20 μ L/mL) 作用于 Patu8988/5-Fu 细胞 24 h, 均显著上调 *miR-29b* mRNA 表达水平 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

3.2 转染 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响

如图 2 所示, 与 NC mimics 组比较, *miR-29b* mimics 组 *miR-29b* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$); 与 anti-*miR*-NC 组比较, *miR-29b* inhibitors 组 *miR-29b* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$)。

3.3 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988 细胞活力的影响

如图 3 所示, 与对照组比较, *miR-29b* mimics 组细胞活力显著降低 ($P < 0.05$), *miR-29b* inhibitors 组细胞活力显著升高 ($P < 0.01$), 表明 *miR-29b* 能够抑制 Patu8988 细胞增殖, 具有抗肿瘤作用。

3.4 参芪扶正注射液对 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达的影响

如图 4 所示, 与对照组比较, *miR-29b* mimics 组 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), *miR-29b* mimics+参芪扶正注射液组 Bcl-2 蛋白表达进一步降低 ($P < 0.05$); *miR-29b* inhibitors 组 Bcl-2 蛋白表

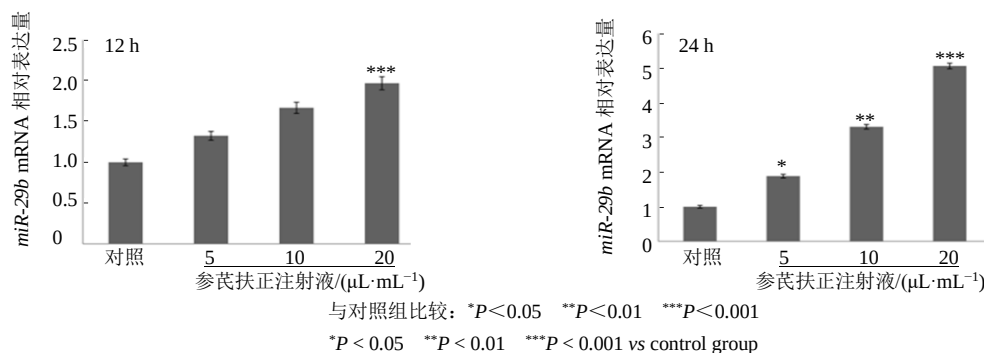


图 1 参芪扶正注射液作用 12 h 和 24 h 对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响

Fig. 1 Effect of Shengqi Fuzheng Injection on *miR-29b* mRNA expression in Patu8988/5-Fu cells for 12 h or 24 h

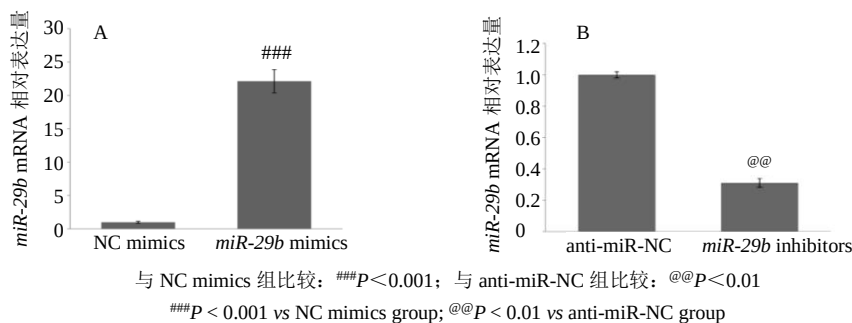


图 2 转染 *miR-29b* mimics (A) 和 *miR-29b* inhibitors (B) 对 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达的影响
Fig. 2 Effect of transfection of *miR-29b* mimics (A) and *miR-29b* inhibitors (B) on *miR-29b* mRNA expression in Patu8988/5-Fu cells

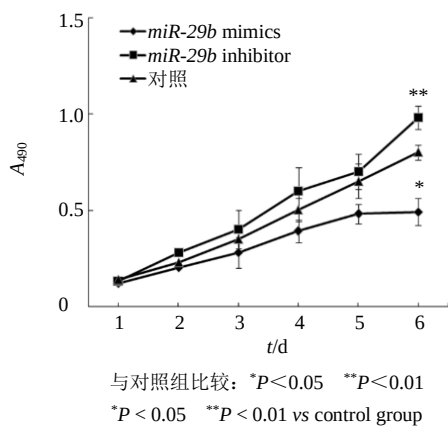


图 3 *miR-29b* mimics 和 *miR-29b* inhibitors 对 Patu8988 细胞活力的影响
Fig. 3 Effect of *miR-29b* mimics and *miR-29b* inhibitors on viability of Patu8988 cells

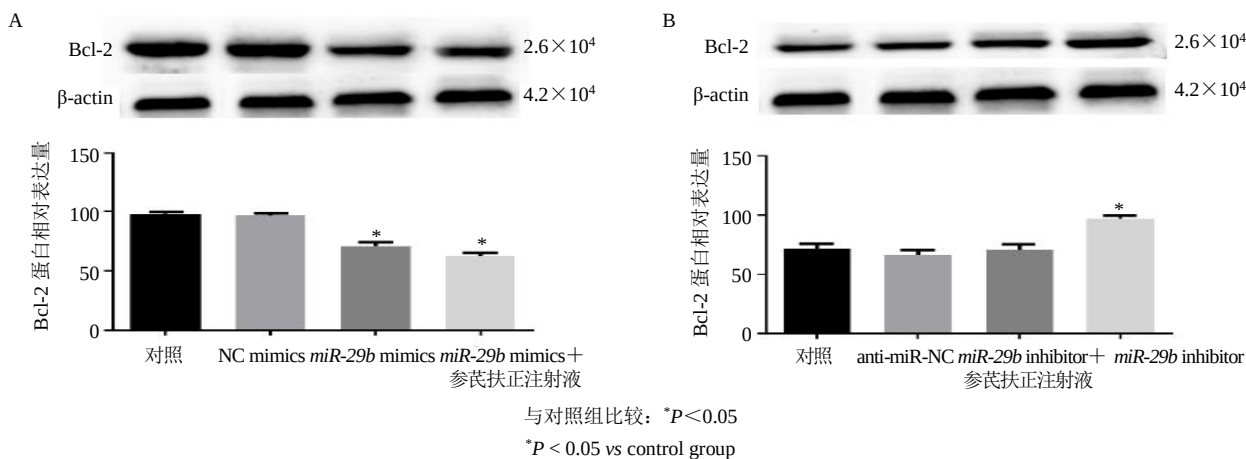


图 4 参芪扶正注射液对 Patu8988/5-Fu 细胞 Bcl-2 蛋白表达的影响
Fig. 4 Effect of Shengqi Fuzheng Injection on Bcl-2 expression in Patu8988/5-Fu cells

抑癌作用^[18]。*miR-29b* 具有调控多种下游信号通路和靶基因的作用^[19-20]。*miR-29b* 的靶基因是促凋亡因子 Bcl-2 修饰因子(Bcl-2 modifying factor, BMF)，*miR-29b* mimics 可以显著降低 BMF 基因和蛋白表

达水平显著升高（ $P < 0.05$ ），*miR-29b* inhibitors + 参芪扶正注射液组 Bcl-2 蛋白表达水平无明显变化。

4 讨论

参芪扶正注射液由党参和黄芪配比而成，党参多糖和黄芪中的多糖、皂苷、黄酮等成分均具有免疫调节作用。参芪扶正注射液对胰腺癌 Mia-PaCa-2 细胞、乳腺癌 MDA-MB-231 细胞、非小细胞肺癌细胞等多种肿瘤细胞的增殖具有明显的抑制作用，并能够有效逆转多药耐药，其作用机制与调控多种相关基因、蛋白有关^[12-15]。

miRNA 是一类调控性的小分子非编码 RNA，通过与靶基因 mRNA 的 3'非编码区结合调控基因表达。miRNA 参与肿瘤的多种生物学和生理过程^[16-17]。*miR-29b* 作为 miRNA 中的重要一员，发挥了重要的

达水平^[21]。过表达人单核白细胞系 THP-1 中 *miR-29b* 能够显著抑制细胞增殖，并诱导细胞凋亡^[22]。*miR-29b* 能够抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖和迁移，Rhotekin 蛋白 (recombinant rhotekin, RTKN)

可能是 *miR-29b* 调控乳腺癌细胞生物学行为的新靶点^[23]。埃布尔森小鼠白血病病毒癌基因 1 (abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, ABL1) 和断裂点簇集区 (breakpoint cluster region, BCR) 是 *miR-29b* 的靶点, 过表达红白血病 K562 细胞中 *miR-29b* 能够抑制细胞生长和集落形成能力, 从而诱导细胞凋亡^[24]。纹蛋白 4 (striatin 4, STRN4) 是 *miR-29b* 的靶点, 下调 *miR-29b* 可以提高非小细胞肺癌 NSCLC 细胞中 STRN4 表达水平, 调控 *miR-29b*/STRN4 通道可以抑制细胞增殖并延缓肿瘤扩散^[25]。*miR-29b* 在非小细胞肺癌患者癌组织中表达水平显著降低, 过表达 *miR-29b* 可以抑制肺癌 A549 细胞增殖, 可能为肺癌靶向药物研发的一个新靶点^[26]。

Bcl-2 是重要的抗凋亡基因, 与多种肿瘤的发生发展相关。上调 Bcl-2/Bax 可以抑制化疗药物引起的细胞凋亡, 进而参与肿瘤细胞化疗耐药性的形成^[27]。研究表明, *miR-29b* 不仅参与细胞增殖和诱导细胞凋亡, 而且通过调控 Bcl-2 表达水平或 Bcl-2/Bax, 逆转肿瘤多药耐药^[28-29]; *miR-29b* 可以通过下调 Bcl-2 表达水平促进肿瘤细胞凋亡^[30]; LINC00511 通过 *miR-29b* 下调 Bcl-2 表达水平并上调 Bax 表达水平, 抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭, 逆转宫颈癌对紫杉醇的耐药性^[31]。本研究结果显示, *miR-29b* mimics 组 Patu8988 细胞活力显著降低, *miR-29b* inhibitors 组 Patu8988 细胞活力显著升高, 表明 *miR-29b* 可以抑制 Patu8988 细胞增殖; 参芪扶正注射液显著上调 Patu8988/5-Fu 细胞 *miR-29b* mRNA 表达, *miR-29b* mimics 显著降低 Bcl-2 蛋白表达水平, *miR-29b* inhibitors 显著升高 Bcl-2 蛋白表达水平, *miR-29b* mimics + 参芪扶正注射液组 Bcl-2 蛋白表达水平进一步降低。结合前期研究结果, 参芪扶正注射液可以逆转 Patu8988/5-Fu 细胞的耐药性^[11], 表明参芪扶正注射液通过调控 *miR-29b* 和 Bcl-2 表达, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 增加 Patu8988/5-Fu 细胞对化疗药物的敏感性, 从而逆转肿瘤多药耐药。

综上所述, 参芪扶正注射液可能通过调控 *miR-29b*/Bcl-2 通路从而逆转肿瘤多药耐药。*miR-29b* 可能是参芪扶正注射液调控 Patu8988/5-Fu 耐药细胞 Bcl-2 表达的靶点, 为深入研究参芪扶正注射液逆转胰腺癌 MDR 的作用机制提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王斌, 梁鲁, 余洋. 可能切除的胰腺癌新辅助化疗的应用现状与展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(75): 38-39.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Merkow R P, Bilimoria K Y, Tomlinson J S, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2): 372-377.
- [4] 王丽娟, 路军章. 中医药治疗胰腺癌的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 961-964.
- [5] 李仁廷, 范秋丽. 中医药治疗胰腺癌的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(11): 183-185.
- [6] 王越, 沈灿, 胡正军, 等. 中医药逆转胰腺癌耐药性的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 220-227.
- [7] Cheng Q B, Yi B, Wang A H, et al. Exploring and exploiting the fundamental role of microRNAs in tumor pathogenesis [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1675-1684.
- [8] 黄成, 葛利达. miRNA 在胰腺癌中的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(86): 94-95.
- [9] Mikamori M, Yamada D, Eguchi H, et al. MicroRNA-155 controls exosome synthesis and promotes gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42339.
- [10] Ding Y, Cao F, Sun H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells deliver exogenous miR-145-5p to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma progression [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 351-361.
- [11] 文柳静, 王晨, 任丽. 参芪扶正注射液对胰腺癌多药耐药逆转作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(13): 1147-1151.
- [12] 暴文春. 参芪扶正注射液对胰腺癌细胞恶性生物学表型影响和分子机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [13] 周钱梅, 苏式兵. 参芪扶正注射液通过肿瘤相关巨噬细胞提高人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞对顺铂的敏感性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 76-81.
- [14] 王燕, 杨家盛, 李斌, 等. 参芪扶正注射液对非小细胞肺癌细胞顺铂耐药性的逆转作用研究 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1743-1745.
- [15] 郭苇, 肖敏, 左谦, 等. 参芪扶正注射液对结肠癌小鼠恶液质后骨骼肌线粒体功能的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6059-6063.
- [16] 邓益民, 罗霭玲, 李广芬, 等. 下调 miR-125b 逆转白血

- 病细胞对多柔比星的耐药作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 1610-1615.
- [17] Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: Growth, death, fat, stress, and timing [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 673-676.
- [18] Jing X B, Yang J X, Jiang L, *et al.* MicroRNA-29b regulates the mitochondria-dependent apoptotic pathway by targeting bax in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 692-704.
- [19] Langsch S, Baumgartner U, Haemmig S, *et al.* miR-29b mediates NF- κ B signaling in KRAS-induced non-small cell lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4160-4169.
- [20] Kirimura S, Kurata M, Nakagawa Y, *et al.* Role of microRNA-29b in myelodysplastic syndromes during transformation to overt leukaemia [J]. *Pathology*, 2016, 48(3): 233-241.
- [21] Sul O J, Rajasekaran M, Park H J, *et al.* MicroRNA-29b enhances osteoclast survival by targeting BCL-2-modifying factor after lipopolysaccharide stimulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6018180.
- [22] Gong J N, Yu J, Lin H S, *et al.* The role, mechanism and potentially therapeutic application of microRNA-29 family in acute myeloid leukemia [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 100-112.
- [23] 姜贻乾, 郭庆敏, 谷建钟, 等. 微小 RNA-29b 对乳腺癌细胞增殖和迁移的影响及其分子生物学机制 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2017, 46(4): 349-356.
- [24] Li Y, Wang H, Tao K, *et al.* miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8): 1094-1101.
- [25] Xie Y P, Zhao F, Zhang P, *et al.* miR-29b inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting STRN4 [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1): 220-231.
- [26] 王培, 马红冰, 陈栋, 等. 微小 RNA-29b 在非小细胞肺癌中的表达及其抑制 A549 细胞增殖的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(14): 1604-1607.
- [27] Liu Y, Wang J W, Qiao J H, *et al.* Ginsenoside Rh2 inhibits HeLa cell energy metabolism and induces apoptosis by upregulating voltage-dependent anion channel 1 [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(5): 1695-1706.
- [28] Zhu S, Wang T, Luo F, *et al.* Astaxanthin inhibits proliferation and induces apoptosis of LX-2 cells by regulating the miR-29b/Bcl-2 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3537-3547.
- [29] Wang C, Bian Z, Wei D, *et al.* miR-29b regulates migration of human breast cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1/2): 197-207.
- [30] Xiong Y J, Fang J H, Yun J P, *et al.* Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 836-845.
- [31] Mao B D, Xu P, Xu P, *et al.* LINC00511 knockdown prevents cervical cancer cell proliferation and reduces resistance to paclitaxel [J]. *J Biosci*, 2019, 44(2): 44.

[责任编辑 李亚楠]