

华蟾素通过支链氨基酸氨基转移酶 1 调控 直肠癌细胞增殖的机制研究

郭雄图^{1*}, 龚瑾², 练志明³, 包真², 陈元岩¹

1.广州市中西医结合医院 普外科, 广东 广州 510800

2.暨南大学附属第一医院 胃肠外科, 广东 广州 510630

3.广州市中西医结合医院 急诊科, 广东 广州 510800

【摘要】 目的 探究华蟾素通过支链氨基酸氨基转移酶 1 (branched-chain amino acid transferase-1, BCAT1) 调控直肠癌细胞增殖的机制。**方法** SW480 细胞分为四组: 正常对照组、低浓度华蟾素组 (22.5 $\mu\text{g/L}$)、中浓度华蟾素组 (45 $\mu\text{g/L}$)、高浓度华蟾素组 (90 $\mu\text{g/L}$), 分别处理 12 h、24 h、48 h。Q-PCR、蛋白质免疫印迹法 (Western blot) 检测 SW480 细胞中 BCAT1 表达水平。采用 siRNA 沉默 BCAT1 后, 观察 SW480 细胞的生长状态和凋亡率。各组细胞处理后, CCK-8 检测华蟾素对细胞的增殖影响; Q-PCR 检测各组细胞 BCAT1 mRNA 表达水平; Western blot 检测各组细胞 BCAT1 蛋白表达水平。JC-1 检测各组细胞线粒体膜电位。**结果** Western blot 和 Q-PCR 结果显示 SW480 细胞中 BCAT1 高表达。不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后, 低浓度华蟾素处理后就可以抑制 SW480 细胞的增殖, 且在不同时间点, 华蟾素能够以浓度依赖的方式显著抑制 SW480 细胞的活力, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。分别采用不同浓度华蟾素处理 SW480 细胞 48 h 后, 检测各组细胞线粒体膜电位, 结果显示, 低浓度的华蟾素处理后, SW480 细胞的线粒体膜电位降低, 且随着华蟾素浓度的增高, 线粒体膜电位下降显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Q-PCR 检测各组细胞 BCAT1 mRNA 的表达量, Western blot 检测其蛋白表达量, 结果显示, 与正常对照组细胞相比, 低浓度的华蟾素处理 48 h 后, BCAT1 mRNA、蛋白的表达量出现明显下降, 且随着华蟾素浓度的升高, BCAT1 mRNA、蛋白的表达量下降更为明显, 呈浓度依赖, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。沉默 BCAT1 后, 细胞较正常的 SW480 细胞增殖率降低, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 华蟾素可以通过抑制 BCAT1 的活性来抑制直肠癌细胞的增殖。

【关键词】 华蟾素; 支链氨基酸转移酶 1; 抑制增殖; 机制研究

Study on the mechanism of controlling the proliferation of rectal cancer cells by cinobufacini on the branched-chain amino acid transferase-1

Guo Xiongtu^{1*}, Gong Jin², Lian Zhiming³, Bao Zhen², Chen Yuanyan¹

1. Department of General Surgery, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and West Medicine, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

3. Department of Emergency, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and West Medicine, Guangzhou 510080, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore cinobufacini through branched-chain amino acid transferase 1 regulation mechanism of cell proliferation of colon cancer. **Methods** SW480 cells were divided into four groups: normal control group, low concentration group (22.5 $\mu\text{g/L}$), medium concentration group (45 $\mu\text{g/L}$) and high concentration group (90 $\mu\text{g/L}$). The expression of BCAT1 in SW480 cells was detected by Q-PCR and Western blot. After silencing BCAT1 with siRNA, the growth status and apoptosis rate of SW480 cells were

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (20192071)

* 通信作者: 郭雄图, E-mail: 44800958@qq.com

observed. After cell treatment in each group, CCK-8 was used to detect the effect of sinopadin on cell proliferation. The expression level of BCAT1 mRNA in each group was detected by Q-PCR. BCAT1 protein expression was detected by Western blot. The mitochondrial membrane potential was determined by JC-1.

Results Western blot and Q-PCR results showed that BCAT1 was highly expressed in SW480 cells. After the action of different concentrations of cinobufacini on rectal cancer cells, low concentration of cinobufacini can inhibit the proliferation of SW480 cells, and at different time points, cinobufacini can significantly inhibit the activity of SW480 cells in a concentration-dependent manner, the difference is statistically significant ($P<0.05$). Cinobufacini to deal with different concentrations were used respectively to SW480 cells after 48 h, testing each cell mitochondrial membrane potential, the results show that the low concentration of cinobufacini after processing, the mitochondrial membrane potential is reduced, and with higher cinobufacini concentration, mitochondrial membrane potential decreased more significantly, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Q-PCR was used to detect the expression level of BCAT1 mRNA in each group, and Western blot was used to detect the protein expression level. Compared with the normal control group, the expression levels of BCAT1 mRNA and protein decreased significantly after 48 h of treatment with low concentration of cinobufacini, and BCAT1 mRNA increased with the concentration of cinobufacini. The decrease of protein expression was more obvious, which was concentration-dependent, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After the silencing of BCAT1, the cell proliferation rate was reduced compared with that of normal SW480 cells, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion Cinobufacini can inhibit the proliferation of rectal cancer cells by inhibiting the activity of branched-chain amino acid transferase 1.

【Key words】 Cinobufacini; Branched chain amino acid transferase I; Inhibit proliferation; Mechanism research

直肠癌是消化系统比较常见的恶性肿瘤,由于当代人的生活节奏快以及饮食习惯的改变,发病率在逐年提升,且在中国发病更是趋于年轻化,严重威胁了人们的生命健康^[1-3]。而目前临床上对于直肠癌的治疗主要还是采取手术治疗,结合术后化疗以及中医药辅助治疗,但是效果往往不能发挥最佳。同时临床上也会采用一些小分子靶向药物来治疗直肠癌,如瑞戈非尼、呋喹替尼、阿帕替尼等,这些药物可以靶向血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR),控制肿瘤形成所必需的血管生成^[4-6]。随着肿瘤基因组学与蛋白质组学的发展,研究人员发现支链氨基酸转移酶 1 (branched-chain amino acid transferase-1,BCAT1),又名 ECA39 基因,是启动支链氨基酸代谢的一种关键酶,是氨基酸代谢中的重要调节因子。国内外有研究表明,BCAT1 在多种恶性肿瘤中呈现高表达,并且与肿瘤细胞的增殖、侵袭有关,且与肿瘤患者的预后有明显的关系^[7],如胃癌患者中 BCAT1 上调的患者总体生存预后较差^[8],这都说明 BCAT1 与肿瘤的发生发展有着密不可分的关系。目前越来越多的临床证据证明中药在抗肿瘤方面也发挥关键的作用,

如华蟾素 (cinobufacini)是从蟾蜍科动物如中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的皮肤中经过一系列手段提取出并分离的具有清热解毒和消肿功效的生物活性成分。同时有研究表明,华蟾素因含有蟾毒内脂类活性成分,具有广泛的抗肿瘤功效,对肝癌细胞和胰腺癌细胞等都有着较明显的抑制增殖作用^[9,10]。但是其在直肠癌细胞中的抑制研究不多且机制不清楚。故本文旨在研究华蟾素对结直肠癌细胞的增殖的影响以及可能的机制,来为临床上治疗直肠癌提供更多的思考。

1 材料与方法

1.1 细胞培养及分组 人直肠癌细胞株 SW480 购于上海北诺生物科技有限公司。采用 RPMI1640 培养基加 10%胎牛血清培养细胞,同时加入双抗 (100 U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素),置于温度 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 的饱和湿度孵育箱内培养。当细胞增殖至细胞培养瓶 80%时,磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS)清洗 2 遍,0.25%胰酶消化,放入培养箱 3 min,待细胞变圆悬浮,加入培养基终止消化。吸取细胞悬液,1000 r/min,离心 5 min,加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基,吹打均匀,

计数传代。于安徽华润金蟾药业股份有限公司购得华蟾素, -4℃保存, 实验前稀释致所需浓度。根据实验需求将 SW480 细胞分为: 正常对照组、低浓度组(22.5 μg/L)、中浓度组(45 μg/L)以及高浓度组(90 μg/L)。

1.2 实验试剂与仪器 RPMI1640 培养基、胎牛血清购于 Gibco 公司(货号:A4192302、26140079); Western blot 相关实验用品购于碧云天生物技术有限公司; Q-PCR 试剂盒(D7260, 碧云天生物技术有限公司); CCK-8 试剂盒购于碧云天生物技术有限公司(货号:C0038); 普通倒置显微镜, OLYMPUS 公司; Western blot 电泳仪、转膜仪, Bio-Rad 公司; 多功能酶标仪, BioTek 公司。荧光显微镜, OLYMPUS 公司。

1.3 CCK-8 检测细胞增殖率 取处于生长对数期细胞, 0.25%胰酶消化, 制备细胞悬液, 取 100 μl (含 2000 个细胞) 种于 96 孔板, 孵育箱培养 24 h。加入不同浓度华蟾素处理, 每个浓度设置 5 个副孔, 继续在培养箱中培养 48 h。之后每孔加入 10 μl CCK-8 溶液。在培养箱中继续培养 30 min。在 450 nm 处测定吸光度。细胞增殖抑制率=(1-实验组平均 OD 值/对照组平均 OD 值)×100%

1.4 JC-1 检测线粒体膜电位改变 取处于生长对数期细胞, 0.25%胰酶消化, 制备细胞悬液, 种于六孔板中, 继续培养 24 h。加入不同浓度华蟾素处理 48 h。吸出培养液, PBS 清洗 1 次, 加入 1 ml 细胞培养液以及 1 ml JC-1 染色工作液, 充分混匀。细胞培养箱中继续孵育 20 min。制备 JC-1 染色缓冲液, 冰浴。孵育结束后, JC-1 缓冲液洗涤两次。加入 2 ml 细胞培养液, 荧光显微镜下观察。

1.5 Western blot 检测 BCAT1 蛋白表达 各组细胞处理后, 提取细胞总蛋白, BCA 法测定总蛋白浓度, 调整至等浓度。加入上样缓冲液, 煮沸, 保存蛋白。制备 SDS-PAGE 胶, 进行电泳转膜, 5% BSA 封闭, 一抗冰箱 4℃孵育过夜。次日, TBST 清洗 3 次, 每次 10 min, 二抗摇床孵育 2 h, 凝胶扫描成像仪中显影并计算灰度值。

1.6 Q-PCR 检测 BCAT1 mRNA 表达 提取各组细胞总 RNA, 反转录为 cDNA, 以 β-actin 为内参, 循环条件: 95℃变性 15 min、65.5℃退火延伸 30 s, 循环 40 次; 计算 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值进行定量分析。BCAT1 引物序列, BCAT1 FP: AGCCCTGCTCTTTGTACTC TT, RP: CCAGGCTCTTACATACTTGGGA; β-actin FP:

CTCCATCCTGGCCTCGCTGT, RP: GCTGTACCTTCA CCGTTCC。

1.7 统计学方法 所得数据采用 SPSS 22.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多样本之间服从正态分布和方差齐的比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后细胞的增殖抑制率 分别采用 22.5 μg/L、45 μg/L、90 μg/L 的华蟾素处理 SW480 细胞 12 h、24 h、48 h 后, 检测细胞增殖抑制率。结果显示, 低浓度华蟾素处理后可以抑制 SW480 细胞的增殖, 华蟾素能够以浓度依赖的方式显著抑制 SW480 细胞的活力, 且随着处理时间的延长, 这种抑制作用明显增强, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1, 图 1。

表 1 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后细胞的增殖抑制率

组别	OD 值[lg(1/trans)]			平均抑制率(%)
	12 h	24 h	48 h	
对照组	1.121±0.113	1.134±0.093	1.099±0.075	
低浓度组	0.781±0.073	0.688±0.05	0.497±0.084	41.44
中浓度组	0.683±0.084	0.573±0.114	0.365±0.082	51.59
高浓度组	0.615±0.101	0.376±0.110	0.170±0.093	65.45

注: 低浓度组、中浓度组、高浓度组华蟾素浓度分别为 22.5 μg/L、45 μg/L、90 μg/L

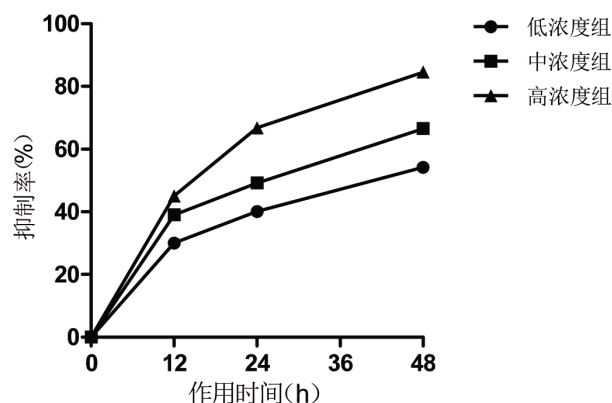


图 1 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后细胞的增殖抑制率

2.2 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后线粒体膜电位的改变 分别采用 22.5 μg/L、45 μg/L、90 μg/L 的华蟾素处理 SW480 细胞 48 h 后, 检测各组细胞线粒体膜电位, 结果显示, 低浓度的华蟾素处理后, 就可以引起 SW480 细胞的线粒体膜电位降低, 且随着华蟾素浓度的增高, 线粒体膜电位下降

显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图2。

2.3 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后 BCAT1 mRNA 的表达量 分别采用 22.5 $\mu\text{g/L}$ 、45 $\mu\text{g/L}$ 、90 $\mu\text{g/L}$ 的华蟾素处理 SW480 细胞 48 h 后, Q-PCR 检测各组细胞 BCAT1 mRNA 的表达量, 结果显示, 与正常对照组细胞相比, 低浓度的华蟾素处理 48 h 后, BCAT1 mRNA 的表达量出现明显下降, 且随着华蟾素浓度的升高, BCAT1 mRNA 的表达量下降更为明显, 呈浓度依赖, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见图3。

2.4 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后 BCAT1 蛋白的表达量 分别采用 22.5 $\mu\text{g/L}$ 、45 $\mu\text{g/L}$ 、90 $\mu\text{g/L}$

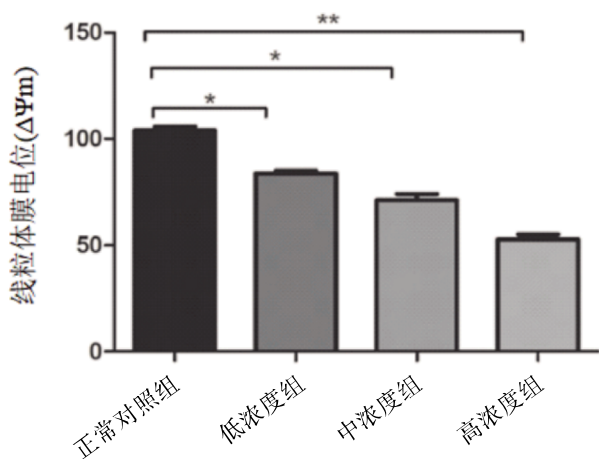


图2 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后线粒体膜电位的改变

注:* 指与正常对照组相比, 差异有统计学意义, $P<0.05$; ** 指与正常对照组相比, 差异有统计学意义, $P<0.001$

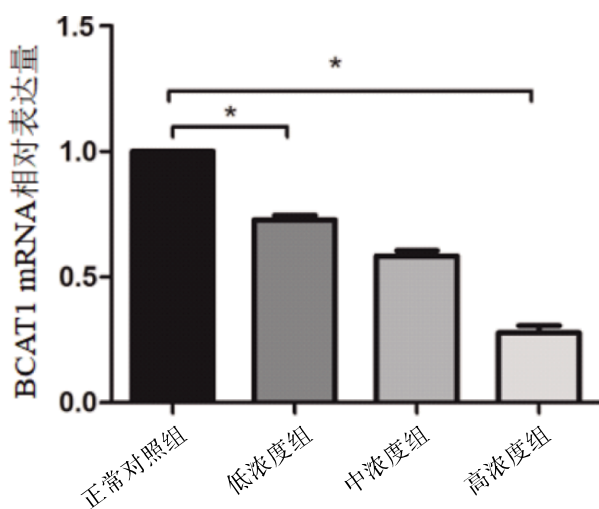


图3 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后 BCAT1 mRNA 的表达量

注:* 指与正常对照组相比, 差异有统计学意义, $P<0.05$; ** 指与正常对照组相比, 差异有统计学意义, $P<0.001$

的华蟾素处理 SW480 细胞 48 h 后, Western blot 检测各组细胞 BCAT1 蛋白的表达量, 结果显示, 与正常对照组细胞相比, 低浓度的华蟾素处理 48 h 后, BCAT1 蛋白的表达量出现明显下降, 且随着华蟾素浓度的升高, BCAT1 蛋白的表达量下降更为明显, 呈浓度依赖, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见图4。

2.5 沉默 BCAT1 后, 对 SW480 细胞增殖的影响 采用 siRNA 沉默 BCAT1 表达 (图5), 观察沉默 BCAT1 组细胞与正常 SW480 细胞的生长抑制情况, 结果显示, 沉默 BCAT1 组细胞 12 h、24 h、48 h 的生长较正常组细胞明显受到抑制。见表2。

3 讨论

直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 总体发病率排名第三, 但是死亡率排名第二, 严重危险人们的健康^[11-13]。随着人们生活环境的该病, 发病越来越趋于年轻化。由于早期的直肠癌患者不会出现明显的临床症状, 因此早期不易发现, 而当发

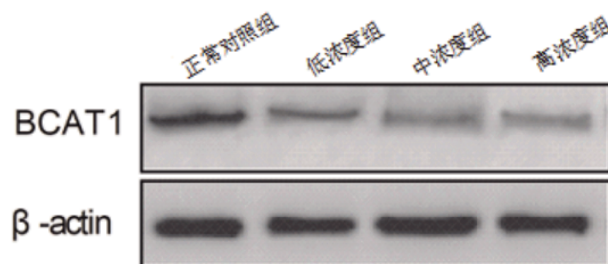


图4 不同浓度华蟾素作用直肠癌细胞后 BCAT1 蛋白的表达量

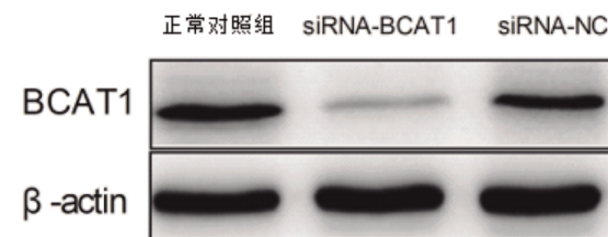


图5 siRNA 沉默后, 细胞 BCAT1 表达量变化

表2 沉默 BCAT1 后, 对 SW480 细胞增殖的影响

组别	OD 值[lg(1/trans)]			平均抑制率(%)
	12 h	24 h	48 h	
对照组	1.121±0.113	1.134±0.093	1.099±0.075	
低浓度组	0.781±0.073	0.688±0.05	0.497±0.084	41.44
中浓度组	0.683±0.084	0.573±0.114	0.365±0.082	51.59
高浓度组	0.615±0.101	0.376±0.110	0.170±0.093	65.45

注: 低浓度组、中浓度组、高浓度组华蟾素浓度分别为 22.5 $\mu\text{g/L}$ 、45 $\mu\text{g/L}$ 、90 $\mu\text{g/L}$

现时,大多数患者已处于直肠癌的晚期,给治疗带来很大的困难。目前对于直肠癌的治疗,主要还是依靠手术切除结合放化疗,治疗手段单一,且放化疗副作用大,导致患者的生存质量不高。华蟾素是从我国传统药材蟾皮中提取的具有多种功能的活性成分,具有解毒、消肿、止痛。用于中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎等症^[14-16]。有研究表明华蟾素已经广泛应用于多种恶性肿瘤的晚期治疗,如肝癌、肺癌、胃癌等。如王培培等^[17]观察了华蟾素对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用,结果显示,使用华蟾素能够有效抑制 H22 肝癌小鼠的肿瘤生长。朱晨宇等^[18]观察了华蟾素对直肠癌细胞的抑制作用,结果显示,华蟾素可以有效抑制直肠癌细胞的增殖。华蟾素通过调控 miR-106a-5p/STAT3 信号通路,从而达到抑制肺癌细胞的增殖的效果^[19];华蟾素与放疗可协同增强抗食管癌细胞增殖的效果,通过调控细胞周期相关蛋白如 RNF2 和 CDK4,促使食管癌细胞株 ECA109 处于 G0/G1 期的比例增高^[20]。肿瘤细胞的增殖需要以氨基酸为原材料来合成自身所需的蛋白质,而 BCAT1 是三羧酸循环和氧化磷酸化的重要调节因子,可以提供细胞用于生长所需的能量,沉默 BCAT1 降低细胞的氧摄入量并影响糖酵解途径,减少细胞能量的产生,可通过激活 mTOR 信号通路从而促进线粒体和 ATP 的生成,同时抑制线粒体中 ROS 生成而参与到多种肿瘤的发生发展过程中^[21,22]。故本研究希望在体外观察华蟾素是否可以抑制直肠癌细胞的增殖以及是否通过调控了 BCAT1 的表达来进行抑制。Q-PCR 以及 Western blot 的结果显示,BCAT1 在直肠癌细胞 SW480 中呈现高表达的状态。随后我们利用 siRNA 沉默 BCAT1 的表达,结果显示,SW480 细胞的生长明显受到抑制。以上结果表明 BCAT1 参与了 SW480 细胞的生长增殖。随后采用低中高 3 种不同浓度华蟾素分别处理 12 h、24 h、48 h,结果显示,低浓度的华蟾素处理 12 h 时就可以对直肠癌细胞产生增殖抑制的效果,并且抑制的效果呈浓度依赖以及时间依赖。同时检测 BCAT1 的表达,结果显示,低浓度的华蟾素就可以降低 BCAT1 的表达量,且细胞的线粒体膜电位也呈现下降的趋势。因此,华蟾素可以有效抑制 SW480 细胞的增殖。

综上所述,研究结果表明,华蟾素可以有效抑制直肠癌细胞的生长增殖,可以通过降低 BCAT1 的表

达量,引起细胞线粒体膜电位的降低,诱导直肠癌细胞的凋亡。给临床上治疗直肠癌提供了新的参考以及未来的靶向治疗提供了思路。

参考文献

- [1] PEARLMAN NW, STIEGMANN GV, DONOHUE RE. Extended resection of fixed rectal cancer [J]. *Cancer*, 2015, 63 (12): 2438-2441.
- [2] 中国医师协会结直肠肿瘤专委会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见(2017)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(5):360-366.
- [3] KALADY MF, DE CAMPOSLOBATO LF, STOCCHI L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2015, 250(4):582-529.
- [4] KOBAYASHI ST, DIZ MD PE, CAMPOLINA AG, et al. Integrated care pathway for rectal cancer treatment: Health care resource utilization, costs, and outcomes [J]. *Int J Evid Based Healthc*, 2017, 15(2):53-62.
- [5] ROSELLÓ S, PAPACCIO F, RODA D, et al. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer: A systematic revision[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63:156.
- [6] 李国东,董新舒,刘明,等. 直肠癌外科治疗进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(5):402-406.
- [7] 赖爱军,谢斌辉.BCAT1 促进肿瘤发生发展的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(17):1536-1542.
- [8] XU Y, YU W, YANG T, et al. Over-expression of BCAT1 is a prognostic marker in gastric cancer [J]. *Hum Pathol*, 2018, 75: 41-46.
- [9] 李泉旺,孙韬,胡凯文. 华蟾素抗肿瘤机制的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2010(12):2075-2078.
- [10] 左小东,崔永安,秦叔逵,等. 华蟾素抗肿瘤作用的临床研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2003, 8(3):232-235.
- [11] 郁宝铭. 低位直肠癌外科治疗的回顾、现状与展望[J]. *中华普通外科杂志*, 2002, 17(7):389-391.
- [12] STEVENSON AR, SOLOMON MJ, LUMLEY JW, et al. Effect of Laparoscopic -Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer [J]. *JAMA*, 2015, 314 (13):1356-1363.
- [13] YAFFEE P, OSIPOV A, TAN C, et al. Review of systemic therapies for locally advanced and metastatic rectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(2):185-200.
- [14] 吴丽明,金鹿,马继明,等. 华蟾素胶囊、依托泊苷联合顺铂治疗老年非小细胞肺癌对患者炎症因子、血清肿瘤标志物的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(1):20-23.
- [15] 史国梅,乔新梅,李爱国. 华蟾素配合消炎痛栓治疗癌症疼痛 30 例临床观察[J]. *河北中医*, 2010, 32(1):81-82.
- [16] 罗川,赵海誉,边宝林,等. 华蟾素注射液治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(17):212-218.

- [17] 王培培,王永辉,王丽森,等.华蟾素辅助顺铂化疗对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用及其相关机制研究[J/OL].中国中药杂志:1-8 [2020-04-22].https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200224.401.
- [18] 朱晨宇,王广胜,杨振华,等.华蟾素对直肠癌 SW480 细胞生长影响的实验研究[J].现代肿瘤医学,2016,24(15):2356-2359.
- [19] 赵振兴,赵振山,李海洋,等.华蟾素通过 miR-106a-5p/STAT3 信号通路调控肺癌细胞增殖和凋亡的机制研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(11):1145-1149.
- [20] 杨兴肖,李幼梅,宋姮,等.华蟾素注射液联合放疗对食管癌细胞增殖与周期的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(16):128-133.
- [21] 王宏刚,谢睿,沈鹏,等.BCAT1 蛋白在肝癌中的表达及与预后的关系[J].山西医科大学学报,2016,47(6):502-504,561.
- [22] 尚荣鑫,雷杰,段万石,等.沉默 BCAT1 对肺癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(34):6644-6647,6643.

·读者·作者·编者·

本刊中容易出现的错别字和错误用法(破折号后面为正确用法)

病源体——病原体	甘油三脂——甘油三酯	mg/kg/次——mg/(kg·次)	黏连——粘连
侧枝——侧支	基因片断——基因片段	核分裂像——核分裂象	秩和检验——秩和检验
成份——成分	记数法——计数法	牵联——牵连	应急性溃疡——应激性溃疡
大肠——结肠	甲氨碟磷/甲氨喋磷/ 甲氨喋呤——甲氨喋呤	色采——色彩	影象——影像
发烧——发热	简炼——简练	石腊——石蜡	瘀血——淤血
返流性食管炎 ——反流性食管炎	节段性肠炎——局限性肠炎	食道——食管	愈合期——恢复期
阿酶素——多柔比星	禁忌症——禁忌证	适应症——适应证	愈后——预后
阿斯匹林——阿司匹林	抗菌素——抗生素	水份——水分	匀浆——匀浆
疤痕——瘢痕	化验检查——实验室检查	排便——排粪	血象——血常规
细胞浆——细胞质	环胞素——环孢素	盆隔——盆膈	血液动力学——血流动力学
报导——报道	机理——机制	剖腹产——剖宫产	炎症性肠病——炎性肠病
分子量——相对分子质量	几率/机率——概率	其它——其他	已往——以往
份量——分量	机能——功能	丝裂酶素——丝裂霉素	粘膜——黏膜
服帖——服贴	肌肝——肌酐	松驰——松弛	粘液——黏液
浮肿——水肿	考马斯亮兰——考马斯亮蓝	探察——探查	直肠阴道膈——直肠阴道隔
幅射——辐射	克隆氏病——克罗恩病	提肛肌——肛提肌	指证——指征
腹泄——腹泻	离体——体外	体重——体质量	质膜——细胞膜
肝昏迷——肝性脑病	连结——联结	同功酶——同工酶	转酞酶——转肽酶
肛皮线——齿状线	淋巴腺——淋巴结	同位素——核素	姿式——姿势
枸缘酸钠——枸橼酸钠	瘘道——瘘管	图象——图像	综合症——综合征
海棉——海绵	录象——录像	胃食管返流——胃食管反流	纵膈——纵隔
合并症——并发症	毛细血管嵌压 ——毛细血管楔压	无须——无需	H-E 染色 ——苏木精-伊红染色
何杰金病——霍奇金病	尿生殖膈——尿生殖膈	消毒中——无菌中	组织胺——组胺
返流——反流	氨基糖甙类——氨基糖苷类	血色素——血红蛋白	幽门螺旋杆菌——幽门螺杆菌
雪旺氏细胞——雪旺细胞		5-羟色氨——5-羟色胺	横膈——横膈
		核磁共振——磁共振	