



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.017  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3853.shtml

· 基础研究 ·

# 多种化疗药物对胃癌细胞杀伤效应的研究

董金焱<sup>1</sup>, 杜志杰<sup>1</sup>, 肖帅帅<sup>1</sup>, 师如意<sup>2</sup>, 郭建昇<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学第一医院 普通外科, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学 细胞生理学省部共建教育部重点实验室, 山西 太原 030001)

## 摘要

**目的:** 探讨不同分化的胃癌细胞对不同化疗药物的敏感性。

**方法:** 选择低分化的 MGC-803 和高分化的 AGS 两种胃癌细胞系, 以及正常胃黏膜上皮细胞 GES-1, 分别加入不同浓度的 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、奥沙利铂 (L-OHP)、多西他赛 (DXT)、顺铂 (DDP)、伊立替康 (CPT-11) 作用 48 h 后, 用 MTT 法检测药物对细胞的抑制作用, 并计算药物半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。用 IC<sub>50</sub> 的 5-FU、DDP、L-OHP 作用于 MGC-803 和 AGS 细胞 48 h 后, 检测细胞凋亡及细胞周期分布情况。

**结果:** 5 种化疗药物对 MGC-803、AGS 细胞以及 GES-1 细胞均有明显的抑制作用 (均  $P < 0.05$ ), 其中 5-FU、DDP、CPT-11 对 AGS 细胞的作用较强; L-OHP、DXT 对 MGC-803 细胞作用较强; DDP 对 GES-1 细胞的抑制作用较强。5-FU、DDP、L-OHP 均明显诱导两种胃癌细胞凋亡, 其中 5-FU 组与 L-OHP 组凋亡率高于 DDP 组 (均  $P < 0.05$ ); 细胞周期分析显示, L-OHP 增加两种细胞的 S 期阻滞, DDP 增加 MGC-803 细胞的 S 期阻滞, 5-FU 与 DDP 增加 AGS 细胞的 G<sub>1</sub> 阻滞 (均  $P < 0.05$ ), 但 5-FU 对 MGC-803 细胞周期无明显影响 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** 化疗药物对胃癌细胞的抑制作用与其病理类型有关, 且对胃癌细胞凋亡的诱导和细胞周期阻滞作用均不同。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(4):488-493]

## 关键词

胃肿瘤; 抗肿瘤药; 细胞凋亡; 细胞周期

中图分类号: R735.2

## Killing effects of several chemotherapeutic agents against gastric cancer cells

DONG Jinyao<sup>1</sup>, DU Zhijie<sup>1</sup>, XIAO Shuaishuai<sup>1</sup>, SHI Ruyi<sup>2</sup>, GUO Jiansheng<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, the First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Key Laboratory of Cellular Physiology, Ministry of Education, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Corresponding author: GUO Jiansheng, Email: jianshengguo@sina.com

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the sensitivity of different differentiated gastric cancer cell lines to various chemotherapeutic agents.

**Methods:** The poor-differentiated gastric cancer MGC-803 cells and well-differentiated gastric cancer AGS cells as well as the normal gastric epithelial GES-1 cells were used, which were exposed to different concentrations of 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatin (L-OHP), irinotecan (CPT-11), docetaxel (DXT) and cisplatin (DDP) for 48 h

收稿日期: 2014-01-18; 修订日期: 2014-03-21。

作者简介: 董金焱, 山西医科大学第一医院硕士研究生, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 郭建昇, Email: jianshengguo@sina.com

respectively; the inhibitory effects of the chemotherapy drugs on those cells were determined by MTT assay, and the half maximal inhibitory concentrations (IC<sub>50</sub>) of the drugs were also calculated. The MGC-803 and AGS cells were exposed to IC<sub>50</sub> concentrations of 5-FU, DDP and L-OHP for 48 h, respectively, and then the cell apoptosis and cell cycle distribution post treatment were measured.

**Results:** All the 5 drugs exerted inhibitory effects on MGC-803, AGS and GES-1 cells (all  $P < 0.05$ ), in which, the effects of 5-FU, DDP and CPT-11 were relatively strong against AGS cells, L-OHP and DXT were relatively strong against MGC-803 cells, while DDP was relatively strong against GES-1 cells. Apoptosis was significantly increased in both types of gastric cancer cells after either of 5-FU, DDP or L-OHP exposure, and the apoptosis rate in 5-FU or L-OHP treated group of cells was higher than that in DDP treated group of cells (both  $P < 0.05$ ). Cell cycle analysis showed that L-OHP augmented S-phase arrest in both types of cells, DDP augmented S-phase arrest in MGC-803 cells, and 5-FU and DDP augmented G1-phase arrest in AGS cells (all  $P < 0.05$ ), whereas 5-FU exhibited no obvious effect on the cell cycle distribution of MGC-803 cells ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The inhibitory effects of chemotherapy drugs against gastric cancer cells are associated with the pathological types; and their effects on induction of apoptosis and the arrest of the cell cycle also varies among different gastric cancer cells.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):488-493]

**KEYWORDS** Stomach Neoplasms; Antineoplastic Agents; Apoptosis; Cell Cycle

**CLC number:** R735.2

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率呈逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。由于早期患者缺乏特异症状,首次就诊时90%左右为中晚期,而单纯性手术治疗常难以根治<sup>[3-4]</sup>。因此,化疗在晚期胃癌综合治疗中发挥了重要作用,成为了胃癌治疗的主要方法之一。但多数化疗药物毒性大及耐药现象的存在,成为了困扰胃癌临床治疗的棘手问题<sup>[5-7]</sup>。因此,关于肿瘤细胞对化疗药物敏感性的研究越来越受到重视<sup>[8-9]</sup>。本实验选用了两种不同来源、不同分化程度的胃癌细胞系MGC-803和AGS,MTT比色法检测两者对胃癌化疗经典方案中常用的5种药物,即5-氟尿嘧啶(5-FU)、奥沙利铂(L-OHP)、多西他赛(DXT)、顺铂(DDP)、伊立替康(CPT-11)的敏感性,流式细胞技术检测MGC-803和AGS细胞凋亡及细胞周期分布情况,探讨化疗药物对肿瘤细胞的杀伤效应,以期为临床胃癌患者选择合理高效的化疗药物提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

细胞系:人正常胃黏膜上皮细胞GES-1,购自于上海润生生物技术有限公司;人低分化胃黏

液腺癌细胞系MGC-803细胞和人高分化胃癌细胞系AGS细胞,均购自于中科院上海细胞库。试剂:噻唑蓝(MTT),美国Sigma公司;碘化丙啶(PI),RNase,美国Fluka公司;RPMI-1640培养基、DMEM培养基,美国Gibco公司,小牛血清,美国Sigma公司。化疗药物:实验所用化疗药物均为临床注射液,5-FU,上海旭东药业有限公司;L-OHP,江苏恒瑞医药股份有限公司;DXT,齐鲁制药有限公司;DDP,江苏豪森制药有限公司;CPT-11,江苏恒瑞医药股份有限公司。用无菌生理盐水配成100×的储备液,于-20℃保存。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 细胞培养** MGC-803细胞、AGS细胞用含有15%小牛血清的RPMI-1640培养液,人正常胃黏膜上皮细胞GES-1采用含有15%小牛血清DMEM培养基,均于37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。实验用细胞为接种24h后的对数生长期细胞。

**1.2.2 MTT比色法检测细胞生长抑制率** 取细胞悬液加入96孔培养板,每孔200μL。(1)用药组:根据预实验及文献分别加入不同浓度的5-FU、L-OHP、DXT、DDP、CPT-11每组设4个复孔;(2)对照组:不加药物;置CO<sub>2</sub>培养箱中,37℃培养48h,各孔加入5g/L MTT 10μL,继续培养4h。用酶标仪在490nm波长处检测吸光度(A)值。

取 4 孔 A 值的平均值作为细胞在此药物组的 A 值。肿瘤细胞抑制率 = (对照组 A 值 - 用药组平均 A 值) / (对照孔平均 A 值 - 空白组 A 值) × 100%。计算药物对各种细胞的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)。

**1.2.3 PI 染色检测细胞凋亡** 取 2 × 10<sup>6</sup> 个细胞, 加入 80% 冷乙醇, 4 ℃ 30 min, PBS 洗 1 次, 加入 PI 50 mg/mL, 0.1% TritonX-100, 0.1 mmol/L EDTA (Na) 2, RNase 50 μg/ml。置黑暗处 1 h 后检测。流式细胞仪分析, 光源为 488 nm 氩离子激光器, FITC 受激发后发绿色荧光, PI 发红色荧光, 每份标本收集 10 000 个细胞, Macintosh650 计算机应用相关软件分析数据。

**1.2.4 PI 染色检测细胞周期** 离心收集细胞, 弃上清, 用预冷 PBS 洗细胞两次。加入预冷 70% 乙醇, 于 4 ℃ 固定过夜。细胞染色: 离心收集细胞, 以 1 mL 的 PBS 洗细胞 1 次, 加入 500 μL PBS 含 50 μg/mL PI, 100 μg/mL RNase A, 0.2% Triton X-100, 4 ℃ 避光孵育 30 min。以标准程序用流式细胞仪检测, 计数 20 000 个细胞, 细胞周期拟和软件 ModFit 分析结果。使用 FL2-w 和 FL2-A 显示, 去除联体细胞。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 均采用单因素方差分析, 各抑制率、细胞凋亡率以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。胃癌细胞周期各指数先采用 Levene 检验进行方差齐性检验, 方差不齐采用 *t'* 检验, 方差齐采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 不同化疗药物对胃癌细胞增殖的影响

选用两种不同来源、不同分化程度胃癌细胞系 MGC-803 和 AGS 进行研究, 以各自无药物干预的细胞作为对照组。同时为明确化疗药物是否对正常胃黏膜有影响, 实验中还选用了正常胃黏膜上皮细胞 GES-1 作为观察对象。MTT 法检测结果显示, 与各自对照组比较, 5 种化疗药物对 MGC-803、AGS 细胞均有明显的抑制作用, 且差异有统计学意义 (均 P < 0.05)。同时 5 种药物对 GES-1 细胞也存在不同程度的抑制作用, 其中以 DDP 的抑制作用最强, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。但与

GES-1 细胞相比, 5 种药物对 MGC-803、AGS 细胞生长的抑制作用较强, 差异具有统计学意义 (P < 0.05) (表 1-5)。5-FU、DDP、CPT-11 对 AGS 细胞的抑制率明显高于 MGC-803 细胞, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。表明该 3 种药物在高分化胃癌细胞中能够发挥更强的杀伤效应。而低分化胃癌细胞系 MGC-803 对 L-OHP、DXT 的敏感性优于 AGS 细胞系 (P < 0.05) (表 3-4)。

5-FU 对 GES-1、MGC-803、AGS 细胞的 IC<sub>50</sub> 计算结果为: 283.53、65.44、22.57 μmol/L; DDP 为: 3.70、4.31、12.73 μmol/L; L-OHP 为: 32.49、3.059、7.70 μmol/L; DXT 为: 55.99、4.81、82.83 μmol/L; CPT-11 为: 626.53、32.84、23.78 μmol/L。

表 1 5-FU 对 3 种细胞抑制率 (%)

浓度 (μmol/L)	GES-1	MGC-803	AGS
7.8125	8.27 ± 3.00	30.21 ± 2.67	34.15 ± 6.60
31.5	25.06 ± 3.50	40.43 ± 4.21	50.10 ± 6.46
125	28.49 ± 1.17	57.56 ± 2.55	80.05 ± 6.56
500	47.30 ± 2.17	68.28 ± 3.39	94.21 ± 4.29
1500	83.18 ± 3.66	80.30 ± 4.13	98.29 ± 1.00

表 2 DDP 对 3 种细胞抑制率 (%)

浓度 (μmol/L)	GES-1	MGC-803	AGS
2	35.51 ± 1.47	13.94 ± 1.73	14.1 ± 3.14
4	61.53 ± 1.79	50.84 ± 3.28	20.93 ± 2.14
6	67.75 ± 2.29	68.54 ± 2.71	27.47 ± 2.42
8	81.20 ± 3.84	77.46 ± 2.29	31.62 ± 1.54
10	89.96 ± 1.49	86.62 ± 3.36	53.69 ± 2.80

表 3 L-OHP 对 3 种细胞抑制率 (%)

浓度 (μmol/L)	GES-1	MGC-803	AGS
1.6875	17.85 ± 1.82	49.79 ± 3.14	34.46 ± 2.07
6.75	21.66 ± 1.62	56.00 ± 1.61	37.25 ± 3.40
25	26.97 ± 1.26	66.23 ± 3.06	58.91 ± 1.53
100	64.79 ± 0.35	79.24 ± 2.86	88.88 ± 3.26
200	87.20 ± 1.95	91.80 ± 1.58	94.30 ± 2.00

表 4 DXT 对 3 种细胞抑制率 (%)

浓度 (μmol/L)	GES-1	MGC-803	AGS
0.4219	9.29 ± 0.49	26.48 ± 1.15	12.13 ± 0.99
3.375	18.39 ± 1.16	27.29 ± 1.88	31.16 ± 1.99
12.5	46.69 ± 0.77	66.66 ± 1.88	41.05 ± 1.72
50	52.05 ± 2.70	84.91 ± 2.95	44.76 ± 2.34
200	56.26 ± 1.43	87.81 ± 1.63	52.51 ± 1.19

表5 CPT-11对3种细胞抑制率(%)

浓度(μmol/L)	GES-1	MGC-803	AGS
0.8438	1.15 ± 0.12	8.45 ± 0.67	14.52 ± 1.19
6.75	2.27 ± 0.04	18.24 ± 0.94	27.89 ± 2.35
25	4.31 ± 0.06	32.07 ± 1.60	35.69 ± 1.06
100	25.14 ± 1.97	66.91 ± 3.01	66.42 ± 3.41
200	37.50 ± 1.61	87.56 ± 1.35	88.10 ± 1.83

## 2.2 不同化疗药物对胃癌细胞凋亡的影响

根据MTT实验结果将5-FU、DDP、L-OHP以抑制率为50%的药物浓度作用于2种胃癌细胞,以各自无药物干预细胞为对照组,48h后流式细胞技术检测胃癌细胞凋亡情况,结果显示,与各自的对照组比较,3种化疗药物组胃癌细胞凋亡明显增加,其中5-FU组与L-OHP组凋亡率高于DDP组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ) (图1) (表6)。

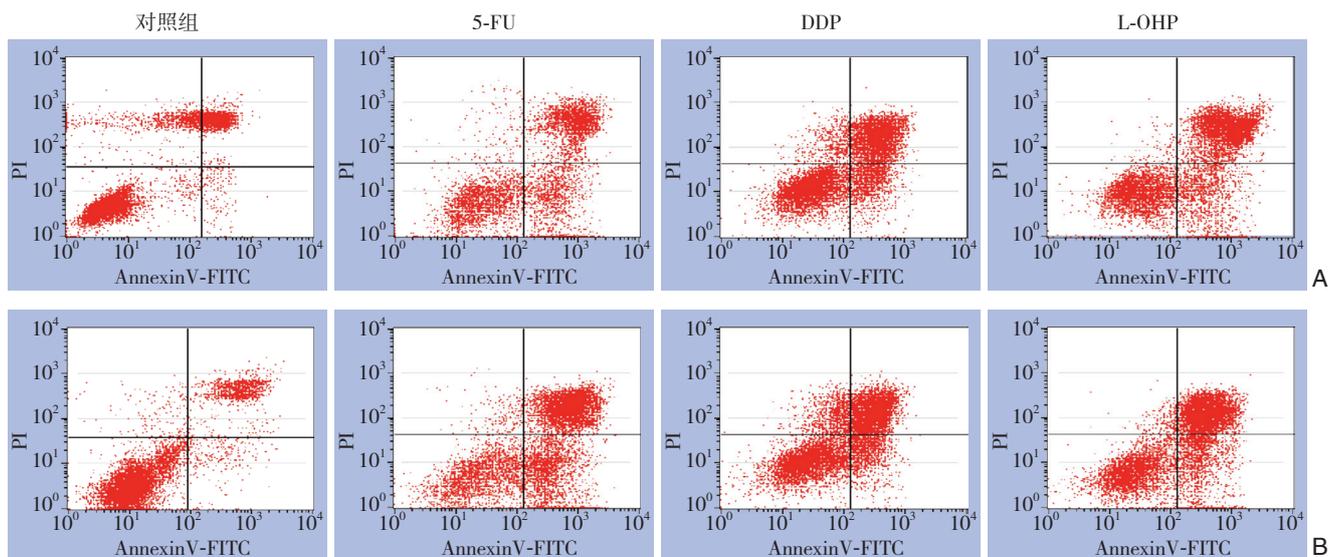


图1 细胞凋亡的流式图 A: MGC-803细胞; B: AGS细胞

Figure 1 Representative flow cytometry images for cell apoptosis A: MGC-803 cells; B: AGS cells

表6 3种化疗药物对2种胃癌细胞凋亡的影响

Table 6 Effects of the three chemotherapy drugs on apoptosis of the two types of gastric cancer cells

组别	凋亡率(%)	
	AGS	MGC-803
对照组	1.37 ± 0.34	4.45 ± 1.11
5-FU组	11.5 ± 1.12 <sup>1),2)</sup>	12.66 ± 2.49 <sup>1),2)</sup>
DDP组	4.48 ± 1.39 <sup>1)</sup>	9.82 ± 0.27 <sup>1)</sup>
L-OHP组	15.18 ± 2.86 <sup>1),2)</sup>	18.00 ± 1.91 <sup>1),2)</sup>

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与DDP组比较,  $P < 0.05$

Note: 1)  $P < 0.05$  vs. control group; 2)  $P < 0.05$  vs. DDP group

## 2.3 不同化疗药物对胃癌细胞周期的影响

同样5-FU、DDP、L-OHP以抑制率为50%的药物浓度作用于胃癌细胞,以各自无药物干预细胞为对照组,48h后流式细胞技术检测3种化疗药物对胃癌细胞周期的影响。与各自的对照组比较,两种胃癌细胞的细胞周期均发生明显变化。

MGC-803细胞(表7): 5-FU组 $G_1$ 期细胞比例、 $G_2/M$ 期细胞比例、S期细胞比例变化不明显,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。DDP组 $G_1$ 期细胞比例降低,S期细胞比例升高, $G_2/M$ 期细胞比例下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。L-OHP组 $G_1$ 期细胞比例下降,S期细胞比例升高显著, $G_2/M$ 期细胞比例下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。AGS细胞(表8): 5-FU组 $G_1$ 期细胞比例升高,S期细胞比例明显下降, $G_2/M$ 期细胞比例下降,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。DDP组 $G_1$ 期细胞比例升高,S期细胞比例下降, $G_2/M$ 期细胞比例下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。L-OHP组 $G_1$ 期细胞比例下降,S期细胞比例升高, $G_2/M$ 期细胞比例下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 7 3 种化疗药物对 MGC-803 细胞周期的影响

Table 7 Effects of the three chemotherapy drugs on cell cycle of MGC-803 cell lines

组别	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> (%)	S (%)	G <sub>2</sub> /M (%)
对照组	67.490 ± 1.188	25.370 ± 0.8341	8.965 ± 0.573
5-FU 组	67.225 ± 0.473	25.625 ± 1.279	7.215 ± 0.898
DDP 组	56.885 ± 1.195 <sup>1)</sup>	32.205 ± 1.566 <sup>1)</sup>	12.96 ± 0.970 <sup>1)</sup>
L-OHP 组	40.355 ± 1.237 <sup>1)</sup>	54.280 ± 1.315 <sup>1)</sup>	7.066 ± 1.34 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较, P&lt;0.05

Note: P&lt;0.05 vs. control

表 8 3 种化疗药物对 AGS 细胞周期的影响

Table 8 Effects of the three chemotherapy drugs on cell cycle of AGS cell lines

组别	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> (%)	S (%)	G <sub>2</sub> /M (%)
对照组	37.270 ± 10.806	42.750 ± 0.354	19.595 ± 0.615
5-FU 组	64.490 ± 0.9005 <sup>1)</sup>	29.720 ± 0.4303 <sup>1)</sup>	6.865 ± 0.219 <sup>1)</sup>
DDP 组	71.045 ± 0.162 <sup>1)</sup>	22.660 ± 0.579 <sup>1)</sup>	6.810 ± 0.311 <sup>1)</sup>
L-OHP 组	18.925 ± 0.431 <sup>1)</sup>	82.100 ± 1.456 <sup>1)</sup>	0.400 ± 0.141 <sup>1)</sup>

注: 与对照组比较, P&lt;0.05

Note: P&lt;0.05 vs. control

### 3 讨 论

化疗是一种全身性的治疗, 是晚期胃癌患者的重要治疗手段。2011 版 NCCN 胃癌治疗指南首次将晚期胃癌的化疗分为一线和二线治疗<sup>[10-11]</sup>。其中, 一线化疗方案大致可分为三药方案、两药方案和单药方案。由于三药方案毒性大, 专家更倾向于使用两药或单药方案。目前 NCCN 指南推荐的两药方案大致可分为氟尿嘧啶类为基础的方案和紫杉醇类为基础的方<sup>[12-14]</sup>。本实验采用 MTT 比色法对比了胃癌化疗经典方案中常用 5-FU、L-OHP、DXT、DDP 及 CPT-115 种药物对胃癌细胞的杀伤效应。结果表明不同化疗药物对胃癌细胞的抑制率不同, 且对胃癌的杀伤效应与其病理类型有关, 5-FU、DDP、CPT-11 在高分化胃癌细胞中能够发挥更强的杀伤效应, 而 L-OHP、DXT 对低分化胃癌细胞抗癌疗效更优。

许多研究表明肿瘤的发生发展不但与肿瘤细胞的增殖及分化有关, 与肿瘤细胞的凋亡调控失常也密切相关<sup>[15]</sup>。与许多研究结果一致<sup>[16-18]</sup>, 本实验结果发现 5-FU、DDP、L-OHP 能显著诱导胃癌细胞凋亡, 其中 5-FU 组与 L-OHP 组凋亡率高于 DDP 组, 表明以上 3 种药物通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥作用。近来随着肿瘤分子生物学的不断发

展, 越来越多的肿瘤相关基因被发现与肿瘤细胞增殖、分化及凋亡密切相关<sup>[19-21]</sup>。如 CTNNB1, 有研究发现靶向下调 CTNNB1 表达, 能够显著促进结肠癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖生长<sup>[22]</sup>。本实验中所用 AGS 细胞系存在 CTNNB1 突变, 因此推测 5-FU、DDP、CPT-11 等化疗药物可能通过下调 CTNNB1 表达促进胃癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖生长。但这需要进一步的研究。

肿瘤细胞的无限增殖能力是其生物学恶性表现的特征之一, 细胞周期的异常是细胞无限增殖的基础, 在肿瘤细胞的生长调控中具有重要的作用。细胞周期的运行具有程序性, 细胞周期的调节主要发生在两个重要的转变期, G<sub>1</sub>/S 期和 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[23-25]</sup>。本实验利用流式细胞技术进一步检测了化疗药物对胃癌细胞周期的影响, 发现 L-OHP 将两种胃癌细胞阻滞于 S 期, 5-FU 与 DDP 将 AGS 细胞阻滞于 G<sub>1</sub> 期, 与 AGS 细胞相比, 5-FU 对 MGC-803 细胞的细胞周期无明显影响, 5-FU 可能对高分化肿瘤细胞能够发挥更好的抗癌效应。表明以上化疗药物对胃癌细胞具有 G<sub>1</sub>、S 期阻滞作用, 这种周期阻滞作用可能是以上化疗药物对胃癌细胞生长抑制及直接杀伤作用的机制之一。

综上所述, 本实验明确了 5-FU、L-OHP、DXT、DDP 及 CPT-115 种药物对胃癌细胞均具有抑制生长作用, 且对胃癌的杀伤效应与其病理类型有关, 可能通过细胞周期阻滞作用抑制肿瘤细胞增殖, 为临床胃癌患者选择合理高效的化疗药物提供了一定的实验依据。但本实验为体外实验, 未来仍需进一步进行裸鼠实验及临床实验, 以期为临床胃癌患者优化化疗方案, 最终实现个体化治疗提供理论依据。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009[J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(1):11-24.
- [3] Strong VE, Song KY, Park CH, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram[J]. Ann Surg, 2010, 251(4):640-646.
- [4] GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research

- International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis[J]. JAMA, 2010, 303(17):1729-1737.
- [5] Ma BB, Hui EP, Mok TS: Population-based differences in treatment outcome following anticancer drug therapies[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1):75-84.
- [6] Zheng Z, He XY, Li JF, et al. RhoGDI2 confers resistance to 5-fluorouracil in human gastric cancer cells[J]. Oncol Lett, 2013, 5(1):255-260.
- [7] Wang L, Li PF, Geng M, et al. Correlation between chemosensitivity to anticancer drugs and telomerase reverse transcriptase mRNA expression in gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2013, 8:33.
- [8] Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F, et al. Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma[J]. Chirurg, 2012, 83(1):31-37.
- [9] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22):2074-2084.
- [10] Ji YB, Ji CF, Yue L. Human gastric cancer cell line SGC-7901 apoptosis induced by SFPS-B2 via a mitochondrial-mediated pathway[J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(1):1141-1147.
- [11] Tang Q, Ji Q, Tang Y, et al. Mitochondrial translocation of cofilin-1 promotes apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells induced by ursolic acid[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3):2451-2459.
- [12] Qian C, Yao J, Wang J, et al. ERK1/2 inhibition enhances apoptosis induced by JAK2 silencing in human gastric cancer SGC7901 cells[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 387(1/2):159-170.
- [13] Zhang H, Sun K, Ding J, et al. Harmine induces apoptosis and inhibits tumor cell proliferation, migration and invasion through down-regulation of cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer[J]. Phytomedicine, 2014, 21(3):348-355.
- [14] Xu L, Qu X, Hu X, et al. Lipid raft-regulated IGF-1R activation antagonizes TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells[J]. FEBS Lett, 2013, 587(23):3815-3823.
- [15] Liu K, Chen H, You Q, et al. The siRNA cocktail targeting VEGF and HER2 inhibition on the proliferation and induced apoptosis of gastric cancer cell[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 386(1/2):117-124.
- [16] Wang T, Xuan X, Li M, et al. Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1):179.
- [17] Salim T, Sand-Dejmek J, Sjölander A. The inflammatory mediator leukotriene D<sub>4</sub> induces subcellular  $\beta$ -catenin translocation and migration of colon cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2014, 321(2):255-266.
- [18] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31):4991-4997.
- [19] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1):36-46.
- [20] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. Ann Oncol, 2009, 20(4):666-673.
- [21] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3):215-221.
- [22] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2903-2909.
- [23] Gao LL, Li FR, Jiao P, et al. Paris chinensis dioscin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(39):4389-4395.
- [24] Feng L, Xie Y, Zhang H, et al. miR-107 targets cyclin-dependent kinase 6 expression, induces cell cycle G1 arrest and inhibits invasion in gastric cancer cells[J]. Med Oncol, 2012, 29(2):856-863.
- [25] Chen T, Stephens PA, Middleton FK, et al. Targeting the S and G2 checkpoint to treat cancer[J]. Drug Discov Today, 2012, 17(5/6):194-202.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 董金焱, 杜志杰, 肖帅帅, 等. 多种化疗药物对胃癌细胞杀伤效应的研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(4):488-493. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.017  
**Cite this article as:** DONG JY, DU ZJ, XIAO SS, et al. Killing effects of several chemotherapeutic agents against gastric cancer cells[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(4):488-493. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.017