



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.012  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.012  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1269-1274.

· 基础研究 ·

## 胃癌细胞奥沙利铂耐药与上皮 - 间质转化关系研究

文俏程, 陈志康, 陈子华, 王然, 袁伟杰

(中南大学湘雅医学院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

**目的:** 探讨胃癌细胞奥沙利铂 (oxaliplatin, L-OHP) 耐药与上皮 - 间质转化 (EMT) 的关系。

**方法:** 采用逐步递增 L-OHP 浓度持续体外诱导人胃癌 SGC-7901 细胞, 建立 L-OHP 耐药细胞系 SGC-7901/L-OHP; 通过形态学、群体倍增时间、药物敏感性检测确定 SGC-7901/L-OHP 成功建立; 比较 SGC-7901/L-OHP 细胞与亲代细胞 EMT 相关标记物 N-cadherin 和 E-cadherin 表达差异。

**结果:** 经 6 个月诱导, L-OHP 耐药细胞系 SGC-7901/L-OHP 成功建立, 表现为该细胞的形态由上皮表型转变为间质样细胞表型; 群体倍增时间较亲代细胞明显延长 ( $P < 0.05$ ); L-OHP 的  $IC_{50}$  为亲代细胞的 9.7 倍。与亲代细胞 SGC-790 比较, SGC-7901/L-OHP 细胞中 N-cadherin mRNA 和蛋白表达明显上调, E-cadherin mRNA 和蛋白表达明显下调 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** EMT 可能是人胃癌细胞对 L-OHP 产生耐药的重要机制。

### 关键词

胃肿瘤; 抗药性, 肿瘤; 上皮 - 间质转化  
中图分类号: R735.2

## Relationship between epithelial mesenchymal transition and oxaliplatin-resistance in gastric cancer cells

WEN Qiaocheng, CHEN Zhikang, CHEN Zihua, WANG Ran, YUAN Weijie

(Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between the oxaliplatin (L-OHP)-resistance and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human gastric cancer cells.

**Methods:** Human gastric cancer SGC-7901 cells were continuously exposed to L-OHP with a stepwise increase in concentration in vitro, to establish the L-OHP-resistant cell line SGC-7901/L-OHP, and then, morphological examination, population doubling time and drug sensitivity determination were performed to confirm the successful establishment of SGC-7901/L-OHP cells. The expression differences of the EMT-related markers N-cadherin and E-cadherin between SGC-7901/L-OHP cells and parental cells were compared.

**Results:** The L-OHP -resistant cell line SGC7901/L-OHP was successfully established after 6-month induction, as evidenced by their shape transference from epithelial phenotype to mesenchymal cell phenotype, population doubling time was significantly longer than that of parental cells ( $P < 0.05$ ), and  $IC_{50}$  of L-OHP was 9.7 times that of parental cells. In SGC7901/L-OHP cells compared with parental SGC-7901 cells, the N-cadherin mRNA

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81201904); 中南大学研究生创新课题基金资助项目 (2013zzts321)。

收稿日期: 2015-06-22; 修订日期: 2015-08-11。

作者简介: 文俏程, 中南大学湘雅医学院硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤临床治疗与基础方面的研究。

通信作者: 袁伟杰, Email: ywj0927@126.com

and protein expressions were significantly increased, while the E-cadherin mRNA and protein expressions were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** EMT is possibly an important mechanism for the development of L-OHP resistance in human gastric cancer cells.

**Key words:** Stomach Neoplasms; Drug Resistance, Neoplasm; Epithelial-Mesenchymal Transition

**CLC number:** R735.2

化疗是重要的胃癌辅助治疗手段。虽然胃癌的化疗方案不断完善,但肿瘤细胞耐药仍是引起化疗效果不理想的重要原因。上皮-间质转化(EMT)是指上皮来源的肿瘤细胞逐渐丧失其上皮特性并获得间质细胞样特征的生理病理学过程,在肿瘤侵袭、转移,干细胞特性的获得与维持,肿瘤细胞耐药等方面发挥重要作用。然而,胃癌细胞奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)耐药与EMT的关系尚不清楚。本课题拟采用逐步提高浓度持续诱导法建立人L-OHP耐药胃癌细胞株,并研究胃癌耐药细胞与亲代细胞EMT的发生情况,从而探讨L-OHP诱导的胃癌细胞L-OHP耐药与EMT发生之间关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

人胃癌细胞SGC-7901由湘雅医院中心试验室保存提供;L-OHP为江苏恒瑞制药厂产品,甲基偶氮唑蓝(MTT)、二甲基亚砷(DMSO)为上海华舜生物工程有限公司产品;RPMI1640、胎牛血清(FBS)、胰蛋白酶为Invitrogen-Gibco公司产品;逆转录试剂盒以及PCR试剂盒均由TaKaRa公司合成提供;GAPDH、N-cadherin、E-cadherin抗体,二抗(HRP标记的羊抗兔IgG)购自Abcam公司;ECL化学发光试剂为Amersham Pierce公司产品;细胞培养瓶、24、96孔板为Corning公司产品。

### 1.2 细胞培养与传代

细胞在1640培养液中(含10%热灭活胎牛血清),在37℃、5%CO<sub>2</sub>的饱和湿度下培养,用PBS配制的0.25%的胰蛋白酶(含有0.02%的EDTA)消化细胞传代。

### 1.3 SGC-7901/L-OHP 细胞系的建立与观察

根据SGC-7901细胞在不同浓度:0.5、1、2、4、8、16、32、64 μg/mL的L-OHP下的生长曲线计算IC<sub>50</sub>。应用1/10的IC<sub>50</sub>浓度(1.01 μg/mL)

L-OHP作为起始的细胞培养诱导浓度。以1、2、4、8、16、32 μg/mL L-OHP浓度梯度培养SGC-7901细胞,每1个月增加1倍的浓度,最终浓度达32 μg/mL。无药培养2周后,细胞能在10 μg/mL L-OHP的培养液中长期培养。待细胞处于对数生长期时,倒置相差显微镜观察SGC-7901/L-OHP细胞及其亲代细胞的形态,并拍照。

### 1.4 利用血球计数板进行活细胞计数并绘制细胞生长曲线与群体倍增时间计算

将对数生长期细胞以 $1.5 \times 10^4$ 个/孔接种于24孔板中,置37℃,5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养。第2天起,每天取3孔进行活细胞计数,连续计数6 d,以时间为横坐标,细胞数为纵坐标,绘出细胞生长曲线。根据公式: $T_d(h) = T \times [\log 2 / (\log N - \log N_0)]$ ,计算倍增时间。其中T<sub>d</sub>为倍增时间,T为对数增殖期时间(h),N为对数增殖期结束时的细胞数,N<sub>0</sub>为对数增殖期开始时的细胞数。

### 1.5 MTT 实验与耐药指数(RI)测定

将不同实验组细胞(SGC-7901细胞和SGC-7901/L-OHP细胞)制成 $5 \times 10^4$ 个/mL悬液,以每孔200 μL悬液接种96孔板。向培养孔内加入含有L-OHP的培养基,调整L-OHP浓度,使终浓度分别为0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0 μg/mL。每一种浓度设3个复孔。37℃、5% CO<sub>2</sub>孵箱中培养48 h后每孔中加入MTT 20 μL,继续培养4 h后吸去上清液,每孔加入DMSO 150 μL,置于微量振荡器上振荡5 min,自动酶标仪测量570 nm各孔的吸光度值(A值)。按抑制率=(1-A用药组/A细胞对照组)×100%,计算在不同浓度L-OHP下对不同处理组细胞的抑制率。计算出L-OHP的IC<sub>50</sub>并计算其RI,RI=IC<sub>50</sub>(耐药细胞)/IC<sub>50</sub>(亲代细胞)。

### 1.6 实时荧光定量 RT-PCR

应用TRIzol试剂从SGC-7901细胞和SGC-7901/L-OHP细胞中提取总RNA并逆转录成cDNA,扩增内参基因18 S。扩增体系与条件按照

Takara公司说明书进行。引物序列由广州瑞真生物技术有限公司设计合成, E-cadherin: 正义引物, 5'-CAA CGA CCC AAC CGA AGA A-3', 反义引物, 5'-CCG AAG AAA CAG CAA GAG CA-3'; N-cadherin: 正义引物, 5'-CTG GGG TCA GAG GTG TAT CAT TT-3', 反义引物: 5'-TTG GTT TGG GGA GGG AGA-3'; 18 S: 正义引物, 5'-AAA TAG CCT TTG CCA TCA CTG C-3'; 反义引物: 5'-GTT CAA GAA CCA GTC TGG GAT C-3'。E-cadherin和N-cadherin mRNA的相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示, 18 S为内参。

### 1.7 Western blot

细胞生长至对数期后, 用无菌PBS洗2遍, 细胞刮下细胞, 收集入1.5 mL离心管, 2 000 r/min离心4 min, 弃上清, 加入适量1×SDS裂解液, 提取细胞总蛋白, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 用

E-cadherin和N-cadherin抗体(1:1 000)4℃过夜, 洗膜后二抗IgG(1:5 000)抗体37℃下孵育1 h。显影, 定影, 提取图像。

### 1.8 统计学处理

计量资料采用平均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。用SPSS 19.0统计软件处理, 采用t检验及概率单位回归进行分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SGC-7901/L-OHP 细胞呈间质样表型

倒置相差显微镜下SGC-7901和SGC-7901/L-OHP细胞, 发现SGC-7901细胞呈上皮样细胞生长, 表现为均一圆形。SGC-7901/L-OHP细胞呈间质样表型, 细胞变为长条形、梭形、多角形等不规则形态(图1)。

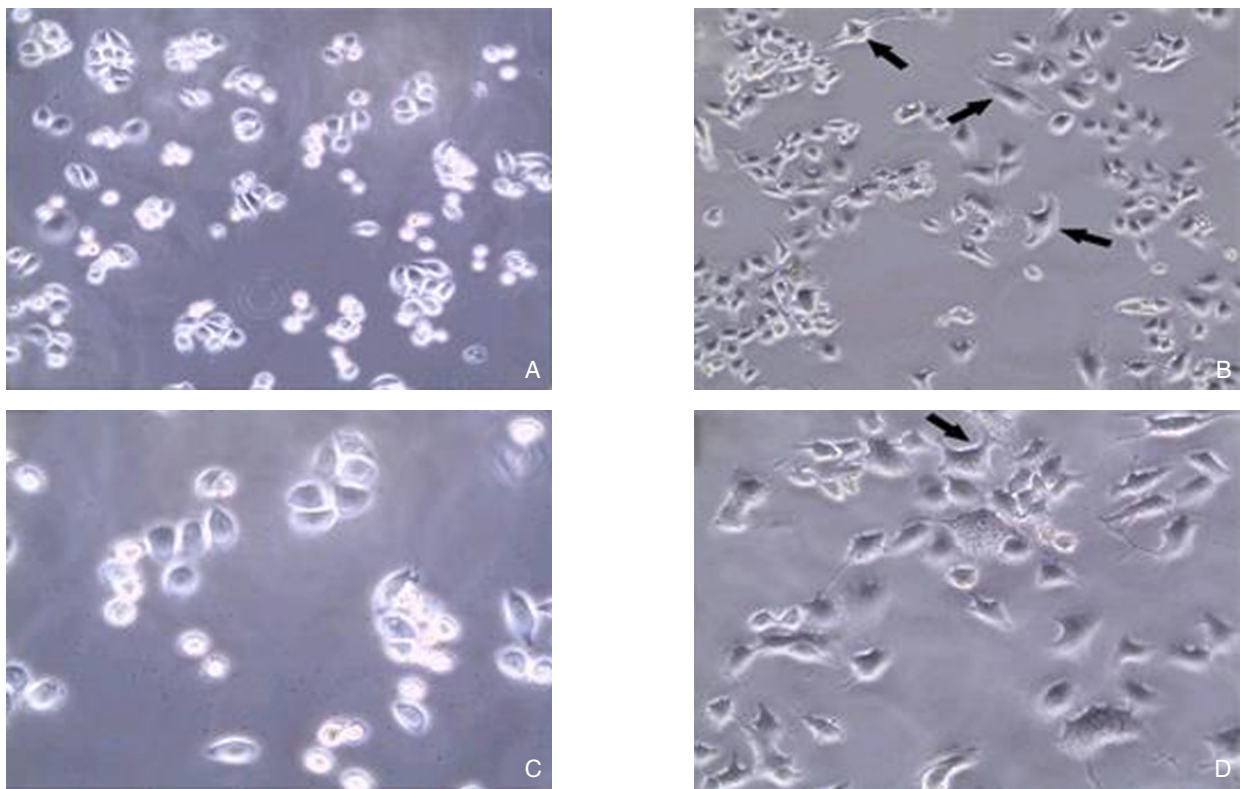


图1 细胞形态学改变 A: SGC-7901细胞(×100); B: SGC-7901/L-OHP细胞(×100); C: SGC-7901细胞(×200); D: SGC-7901/L-OHP细胞(×200)

Figure 1 Morphological change of the cells A: SGC-7901 cells(×100); B: SGC-7901/L-OHP cells(×100); C: SGC-7901 cells(×200); D: SGC-7901/L-OHP cells(×200)

### 2.2 SGC-7901/L-OHP 增殖能力降低

血球计数板对活细胞计数结果发现, 与SGC-7901细胞比较, SGC-7901/L-OHP细胞增殖速度明

显减慢(图2); SGC-7901/L-OHP细胞系的群体倍增时间为( $27.44\pm 2.01$ )h, SGC-7901细胞系的群体倍增时间为( $23.89\pm 1.56$ )h, 两者相比具

有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表1)。

### 2.3 SGC-7901/L-OHP 对 L-OHP 耐药性增强

MTT法检测结果发现, 随L-OHP浓度增高, L-OHP对SGC-7901细胞和SGC-7901/L-OHP细胞的抑制率逐渐增强, 同一浓度L-OHP对SGC-7901/L-OHP细胞的抑制率明显低于亲代细胞系 ( $P < 0.05$ ) (图3)。L-OHP对SGC-7901/L-OHP细胞及SGC-7901细胞48 h  $IC_{50}$ 值分别为97.90  $\mu\text{g/mL}$ 和10.1  $\mu\text{g/mL}$ , 根据公式计算出SGC-7901/L-OHP细胞对L-OHP的RI值为9.7。耐药细胞经反复传代、冻存、复苏后, 复测其耐药指数仍保持不变。

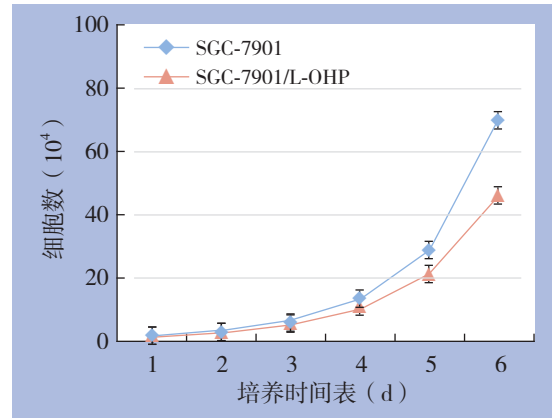


图2 SGC-7901 细胞与 SGC-7901/L-OHP 细胞的生长曲线  
Figure 2 The growth curves of SGC-7901 cells and SGC-7901/L-OHP cells

表 1 SGC-7901 细胞与 SGC-7901/L-OHP 细胞生长的倍增时间  
Table 1 The growth doubling times of SGC-7901 cells and SGC-7901/L-OHP cells

细胞	细胞数目 (10 <sup>4</sup> )						倍增时间 (h)
	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	
SGC-7901 细胞	1.50	3.61	6.64	13.35	28.31	69.45	23.89 ± 1.56
SGC-7901/L-OHP 细胞	1.50	2.85	5.18	10.12	21.34	43.66	27.44 ± 2.01 <sup>1)</sup>

注: 1) 与 SGC-7901 细胞比较,  $P < 0.05$   
Note: 1)  $P < 0.05$  vs. SGC-7901 cells

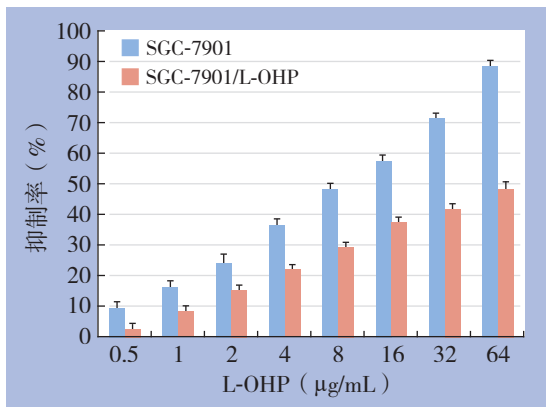


图3 不同浓度的 L-OHP 对 SGC-7901 细胞和 SGC-7901/L-OHP 细胞的抑制率  
Figure 3 Inhibition rates of different concentrations of L-OHP for SGC-7901 cells and SGC-7901/L-OHP cells

### 2.4 L-OHP 促进胃癌细胞 EMT 的发生

应用实时荧光定量RT-PCR分别检测SGC-7901/L-OHP细胞和SGC-7901细胞中E-cadherin和N-cadherin mRNA的相对表达量, 以SGC-7901细胞中E-cadherin和N-cadherin mRNA的相对表达量作为1。结果显示, SGC-7901/L-OHP细胞中E-cadherin mRNA的表达明显低于亲代细胞

SGC-7901 ( $P < 0.05$ ), 而SGC-7901/L-OHP细胞中N-cadherin mRNA的表达则明显高于SGC-7901细胞 ( $P < 0.05$ ) (图4)。Western blot检测SGC-7901/L-OHP和SGC-7901细胞中E-cadherin和N-cadherin蛋白的表达情况。结果显示, 与SGC-7901细胞比较, SGC-7901/L-OHP细胞中E-cadherin蛋白表达明显降低, 而N-cadherin蛋白表达明显增高 (图5)。

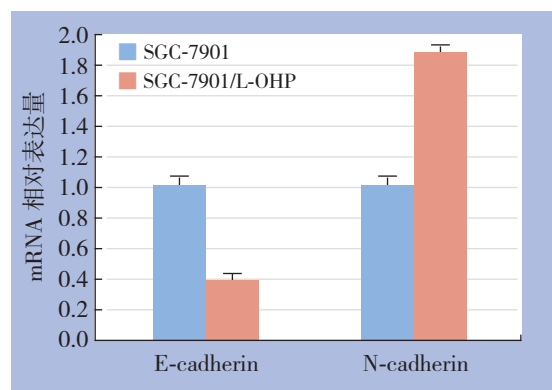


图4 SGC-7901/L-OHP 细胞和 SGC-7901 细胞中 E-cadherin 和 N-cadherin mRNA 相对表达量  
Figure 4 Relative expression levels of E-cadherin and N-cadherin mRNA in SGC-7901/L-OHP cells and SGC-7901 cells



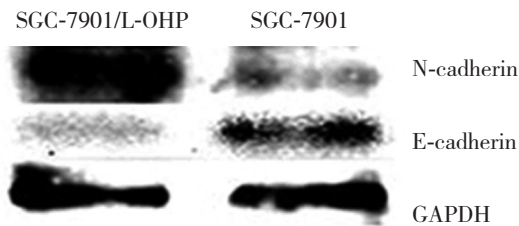


图5 SGC-7901/L-OHP 细胞和 SGC-7901 细胞中 E-cadherin 和 N-cadherin 蛋白的表达

Figure 5 Protein expressions of E-cadherin and N-cadherin in SGC-7901/L-OHP cells and SGC-7901 cells

### 3 讨论

化疗是当今临床治疗各类肿瘤的主要手段,在防治胃癌的复发与转移方面起着关键的作用。L-OHP 是第3代铂类抗肿瘤药物,联合其他化疗药物极大的提高了进展期胃癌治疗效果。但是肿瘤细胞对化疗药物耐药性的产生却是有效治疗肿瘤的主要障碍<sup>[1]</sup>,使得部分胃癌患者对化疗的疗效并不理想,并且由于患者存在继发性L-OHP 耐药<sup>[2-3]</sup>。进展期胃癌的5年生存率仍无显著提高,其根本原因可能是肿瘤细胞对化疗多药耐药(multidrug resistance, MDR)产生,最终导致化疗失败<sup>[4-7]</sup>。所以不能单纯依靠开发新型的化疗药物来提高恶性肿瘤化疗效果,解决恶性肿瘤的耐药性才是更为现实的办法<sup>[8-10]</sup>。目前,建立肿瘤耐药细胞株是一种人为地使肿瘤细胞在体外产生继发性耐药的实验方法,是研究肿瘤耐药细胞耐药机制的前提。

本研究采用国内外通用的建立肿瘤耐药细胞株方法之一“药物浓度递增持续诱导法”建立L-OHP 耐药胃癌细胞株SGC-7901/L-OHP。目前,关于肿瘤细胞倍增时间与化疗的关系,认为肿瘤的倍增时间越短,对化疗的敏感性就越高,化疗效果越好。反之,肿瘤的倍增时间越长,则对化疗的敏感性就越低<sup>[11-12]</sup>。本研究发现SGC-7901/L-OHP 细胞较亲代细胞SGC-7901的倍增时间延长了3 h,进一步证明SGC-7901/L-OHP 对L-OHP 具有良好的耐药性。进一步测得SGC-7901/L-OHP 对L-OHP 的耐药指数为9.7。Snow等<sup>[13]</sup>认为耐药指数<5是低度耐药,耐药指数5~15是中度耐药,耐药指数>15是高度耐药。按照此标准,本研究成功建立的SGC-7901/L-OHP 细胞对L-OHP 属于中度耐药。

EMT是指具有上皮细胞表型的肿瘤细胞通过特点程序转化为间质细胞表型的生物学过程,在肿瘤发生及其演变中发挥着重要的作用<sup>[14-15]</sup>。Thiery等<sup>[16]</sup>研究表明肿瘤细胞在发生EMT过程中显示出了促进远处转移和化疗耐药的特征,包括抗细胞死亡和衰老,逃脱免疫监控以及获得干细胞特性。发生了EMT的肿瘤细胞,通过细胞骨架重排,降低细胞间的黏附,从而脱离肿瘤母体向局部侵袭和远处播散<sup>[17-18]</sup>。E-cadherin属于钙黏蛋白家族中的经典钙黏蛋白亚族。E-cadherin分子量为124 kD,主要分布在非神经上皮组织<sup>[19]</sup>,是维护上皮细胞形态和结构完整性和极性的重要分子。在获得EMT表型期间,E-cadherin表达的缺失是最关键的一步,E-cadherin表达的缺失使细胞与细胞间的黏附减少最终导致上皮结构的不稳定。在大多数上皮恶性肿瘤中,E-cadherin随着肿瘤的演变进展而消失<sup>[20]</sup>。N-cadherin的编码基因定位于染色体18q11.2,分子量为120 kD,是钙依赖黏附家族中的一员,并且是第一个在中枢神经系统中被发现的成员,其基本功能是介导Ca<sup>2+</sup>依赖性细胞与细胞间黏。Peinado等<sup>[21]</sup>研究表明N-cadherin对于肿瘤细胞和胞外基质之间的黏附起着重要作用,并且N-cadherin还有抗肿瘤凋亡的作用,并以此参与肿瘤的进展。Zhang等<sup>[12]</sup>在乳腺癌中研究发现,与其亲代细胞比较,乳腺癌耐药细胞MCF7/5-FU获得了间质样表型,当MCF7/5-FU细胞中EMT核转录因子Snail表达被抑制后可提高其对5-FU敏感性。Shah等<sup>[22]</sup>通过间歇诱导法建立胰腺癌L3.6pl和AsPC-1吉西他滨耐药细胞株,研究结果发现吉西他滨耐药细胞与亲代细胞相比发生了明显的形态学变化,细胞成梭形,出现伪足,运动和侵袭能力增强,并且上皮细胞标志物E-cadherin表达下调,间质细胞标志物vimentin表达上调,这些改变标志着耐药细胞发生了EMT。本研究也发现,用逐步诱导法建立的胃癌L-OHP 耐药细胞株SGC-7901/L-OHP 与其亲代细胞SGC-7901相比,呈间质样细胞表型,其上皮标志物E-cadherin表达下调,间质标志物N-cadherin表达上调,说明L-OHP 可诱导胃癌细胞SGC-7901发生EMT。

本实验结果显示SGC-7901/L-OHP 细胞耐药性能稳定,并发生形态学改变,表现出长条形、梭形、多角形等间质细胞样形态。同时其EMT相关

分子E-cadherin表达下调, N-cadherin表达上调, 说明SGC-7901/L-OHP细胞与亲代细胞相比发生了EMT。提示, 胃癌细胞对L-OHP的耐药产生的部分机制可能与EMT有关, 但其作用的分子机制仍需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Roberti A, La Sala D, Cinti C. Multiple genetic and epigenetic interacting mechanisms contribute to clonally selection of drug-resistant tumors: current views and new therapeutic prospective[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 207(3):571-581.
- [2] Martinez-Balibrea E, Martínez-Cardús A, Ginés A, et al. Tumor-Related Molecular Mechanisms of Oxaliplatin Resistance[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8):1767-1776.
- [3] Wu P, Zhu X, Jin W, et al. Oxaliplatin triggers necrosis as well as apoptosis in gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2):183-190.
- [4] Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(1):8-13.
- [5] Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(4):265-283.
- [6] Higgins CE. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters[J]. *Nature*, 2007, 446(7137):749-757.
- [7] Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance[J]. *Cell*, 2007, 128(6):1073-1050.
- [8] Sato A. Introduction of oxaliplatin for treating unresectable advanced or recurrent gastric cancer in clinical practice[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(4):443-446.
- [9] Su Y, Lin L, Zhang J, et al. Low expression of DLC1 is predictive of poor therapeutic efficiency of fluoropyrimidine and oxaliplatin as adjuvant chemotherapy in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2015. [Epub ahead of print]
- [10] Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(10):1369-1378.
- [11] Metzinger DS, Taylor DD, Gercel-Taylor C. Induction of p53 and drug resistance following treatment with cisplatin or paclitaxel in ovarian cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2006, 236(2):302-308.
- [12] Zhang W, Feng M, Zheng G, et al. Chemoresistance to 5-fluorouracil induces epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of Snail in MCF7 human breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(2):679-685.
- [13] Snow K, Judd W. Characterisation of adriamycin- and amsacrine-resistant human leukaemic T cell lines[J]. *Br J Cancer*, 1991, 63(1):17-28.
- [14] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428.
- [15] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4):704-715.
- [16] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
- [17] Feroni C, Broggin M, Generali D, et al. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):689-697.
- [18] Trimboli AJ, Fukino K, de Bruin A, et al. Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(3):937-945.
- [19] Droufakou S, Deshmane V, Roylance R, et al. Multiple ways of silencing E-cadherin gene expression in lobular carcinoma of the breast[J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(3):404-408.
- [20] Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer[J]. *Nature Rev Cancer*, 2004, 4(2):118-132.
- [21] Peinado H, Del Carmen Iglesias-de la Cruz M, Olmeda D, et al. A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in snail regulation and tumor progression[J]. *EMBO J*, 2005, 24(19):3446-3458.
- [22] Shah AN, Summy JM, Zhang J, et al. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12):3629-3637.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 文俏程, 陈志康, 陈子华, 等. 胃癌细胞奥沙利铂耐药与上皮-间质转化关系研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1269-1274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.012

Cite this article as: WEN QC, CHEN ZK, CHEN ZH, et al. Relationship between epithelial mesenchymal transition and oxaliplatin-resistance in gastric cancer cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(9):1269-1274. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.012