

弱至一半。这种现象可以在 488nm 的激发光下,采用流式细胞仪检测分析。CFSE 探针多用于淋巴细胞的增殖研究中^[10]。本研究首次将 CFSE 染料应用到胰腺癌的增殖追踪研究上,这也是本研究的创新点之一。

在胰腺癌突变文库中,存在有增殖减慢的细胞群。这部分细胞在应用 CFSE 探针追踪时,因为本身的增殖速度慢,在一定的追踪时间点内,会因为传代的次数少而带有较强的免疫荧光。在全基因组基因中,与增殖相关的基因占很大的比例,文献报道筛选出肿瘤细胞中与增殖相关的基因约有 695 个基因,占到了全基因组基因的 3% 左右。笔者应用流式分选的方法进行增殖减慢克隆细胞的分选,所分选的细胞为整个群体细胞的 3% ~ 5%,以尽可能选中其中的增殖减慢细胞克隆^[7, 11]。

综上所述,笔者摸索确定了 CFSE 追踪胰腺癌细胞增殖的方法,并结合流式分选法从胰腺癌突变细胞文库中分选得到了胰腺癌增殖减慢细胞群。进一步的实验可以从此细胞群中克隆得到调控胰腺癌增殖速度减慢的相关基因乃至关键基因,从而为胰腺癌临床上的诊断、治疗和预防提供实验基础。

参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29
- 2 Dunne RF, Hezel AF. Genetics and biology of pancreatic ductal ade-

- nocarcinoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(4): 595-608
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70
- 4 Luzyanina T, Cupovic J, Ludewig B, *et al.* Mathematical models for CFSE labelled lymphocyte dynamics: asymmetry and time-lag in division[J]. *J Math Biol*, 2014, 69(6-7): 1547-1583
- 5 Yates A, Chan C, Strid J, *et al.* Reconstruction of cell population dynamics using CFSE[J]. *BMC Bioinformatics*, 2007, 8: 196
- 6 Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of pancreatic cancer in primary care: a systematic review[J]. *Pancreas*, 2015, Epub ahead of print
- 7 Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, *et al.* Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(10): 1218-1249
- 8 Mihaljevic AL, Michalski CW, Friess H, *et al.* Molecular mechanism of pancreatic cancer - understanding proliferation, invasion, and metastasis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(4): 295-308
- 9 Hawkins ED, Hommel M, Turner ML, *et al.* Measuring lymphocyte proliferation, survival and differentiation using CFSE time-series data[J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(9): 2057-2067
- 10 Bocharov G, Luzyanina T, Cupovic J, *et al.* Asymmetry of cell division in CFSE-based lymphocyte proliferation analysis[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 264
- 11 Jones S, Zhang X, Parsons D W, *et al.* Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1801-1806

(收稿日期: 2015-01-22)

(修回日期: 2015-02-23)

lncRNA PCA3 高表达促进前列腺癌细胞增殖、迁移并抑制细胞凋亡

李 丹 兰 波 康 南 詹启敏

摘 要 **目的** 探究 lncRNA PCA3 高表达在前列腺癌细胞中的功能。**方法** 将构建的含有 PCA3 全长的 pcDNA3.1 质粒及对照瞬时转染 PC3 细胞,提取细胞总 RNA 进行反转录,并采用实时定量 PCR 检测转染效率;采用 MTS 的方法检测 PCA3 高表达对细胞增殖能力的影响;利用 Transwell 实验检测 PCA3 高表达对细胞迁移能力的影响;采用流式细胞仪检测 PCA3 高表达对细胞凋亡的影响。**结果** 高表达后 lncRNA PCA3、PC3 细胞的增殖、迁移能力增强,UV 诱导的凋亡降低。**结论** lncRNA PCA3 高表达可以促进 PC3 细胞的恶性表型。

关键词 PCA3 lncRNA 前列腺癌 细胞迁移 细胞凋亡

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201567)

作者单位:100021 中国医学科学院肿瘤医院/北京协和医学院分子肿瘤学国家重点实验室

通讯作者:詹启敏,电子信箱:zhanqimin@pumc.edu.cn

Overexpression of LncRNA PCA3 Promotes Cell Proliferation and Migration Abilities and Inhibits Apoptosis in Prostate Cancer. Li Dan, Lan Bo, Kang Nan, et al. State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To examine the functions of overexpression lncRNA PCA3 in prostate cancer cells. **Methods** After transfection with pcDNA3.1-PCA3 and the control plasmids to PC3 cells, the transfection rates were examined by real time-PCR. MTS assay was applied to evaluate the influence of overexpression on cell proliferation. Transwell assay was used to test the effect on cell migration. Flow cytometry was applied to detect the influence on cell apoptosis. **Results** The experiments proved that elevated expression of lncRNA PCA3 might accelerate the proliferation ability, promote the migration and decline the apoptosis rate in PC3 cells. **Conclusion** Overexpression of lncRNA PCA3 promotes the malignancy of PC3 cells.

Key words PCA3; lncRNA; Prostate cancer; Cell migration; Cell apoptosis

长链非编码 RNAs (long noncoding RNAs, lncRNAs) 是一类转录本长度超过 200 碱基的非编码 RNA 分子, 由于缺少有效的开放阅读框或含有多个终止密码子, 它们并不能编码蛋白^[1]。尽管目前报道的功能性 lncRNAs 的数量还较少, 但其能以 RNA 的形式通过表观遗传调控、转录调控及转录后调控等方式参与及影响细胞的正常生命活动^[2]。随着 lncRNAs 研究的不断深入, 其在肿瘤中的作用引起人们的重大关注。目前, 已发现多条 lncRNAs 与肿瘤相关, 包括 MALAT1、H19、Hotair、PCA3 和 XIST 等。PCA3 (prostate cancer antigen 3), 又名 DD3, 于 1999 年发现在前列腺癌中发现。PCA3 基因位于第 9 号染色体, 其转录本长度为 3735 碱基^[3]。进一步研究发现, PCA3 除了在良性的前列腺组织中有少量表达外, 在其他组织和肿瘤中均不表达^[4]。这一发现使得 PCA3 具有了成为一个有效肿瘤标志物的潜力。此外, 有研究表明 PCA3 作为前列腺癌的标志物, 其特异性和预测率都明显优于 PSA。同时, PCA3 可以使用患者的尿液进行检测, 帮助患者避免了前列腺的有创检查^[5]。尽管尿液中 PCA3 的检验已获得 FDA 的批准, 但它的功能和作用机制仍不清楚。本研究在前列腺癌细胞系 PC3 中转染含有 PCA3 全长的质粒, 研究 PCA3 在细胞的增殖、迁移及凋亡等方面的功能, 发现 PCA3 高表达可以促进 PC3 细胞的恶性表型。

材料与方法

1. 细胞培养: 人前列腺癌细胞 PC3, 购买自中国医学科学院基础所细胞中心。培养条件为 F12K 培养基加入 10% 胎牛血清, 于 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养。

2. 实时定量 PCR: 实时定量 PCR 运用 SYBR Premix Ex Taq™ 试剂盒, 使用 ABI prism 7300 仪器进行。按如下反应体系进行配置: 2xSYBR Premix Ex Taq™ Buffer 10μl; cDNA 50ng, PCR 上下游引物各 1μl

(终浓度为 1μmol/L); ROX Reference Dye (50x) 0.4μl, 终体积为 20μl。采用特异性引物序列如下: PCA3 基因: 上游: 5'-CGTTTGTAAGCCTGGGATGT-3', 下游: 5'-CTAAAGCGCACTCACCATGA-3'; 内参 GAPDH 管家基因: 上游: 5'-GCTGAG AACGG-GAAGCTTGT-3', 下游: 5'-GCCAGGGGTGCTAAG-CAGTT-3'。反应条件为 95℃ 30s, 95℃ 5s, 60℃ 31s (共 40 个循环)。

3. 瞬时转染: 在转染的前 1 天, 将状态良好的细胞接种于培养皿中。按照 Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒要求准备质粒及脂质体的稀释液, 并轻轻混匀。室温孵育 20min 后, 加入细胞培养皿内。在转染 4~6h 后弃去无血清培养基, 换成含 10% 胎牛血清的培养基。

4. MTS 实验: 取对数生长期的细胞消化并计数, 每孔 2000 个细胞, 种于 96 孔板中, 每种样品设置 5 个重复, 共 4 个 96 孔板。待细胞贴壁后, 吸出培养基并加入配制好的 MTS 溶液, 在孵箱内孵育 1h。取出后使用酶标仪检测 96 孔板的吸光度 (490nm)。以此吸光度数值为第 1 天, 随后每隔 24h 对其他 96 孔板进行如上的实验, 将其吸光度数值分别记录为 2、3、4 天。最后以时间为横坐标, 酶标仪所测吸光度数值为纵坐标, 绘制细胞生长曲线。

5. Transwell 实验: 取对数生长期的细胞消化并计数, 将细胞种植于 Transwell 小室的上层, 每孔 5 万个细胞, 无血清培养基 200μl。随后在 Transwell 小室的下层加入 600μl 含 20% FBS 的培养基。在 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养 17h。将 Transwell 小室甲醇固定 15min, 0.5% 结晶紫染色 20min。随后擦去上室中的细胞, 随机选取 10 个视野对聚碳酸酯膜下表面的细胞进行拍照, 并进行计数和统计学分析。

6. 流式细胞术: 将处理后的细胞培养上清收集, 并将细胞消化下来收集, 1000r/min 离心 5min, 弃上

清后收集细胞,用 PBS 重悬细胞并计数。取 5 万 ~ 10 万个细胞,1000r/min 离心 5min,弃上清,加入 Annexin V - FITC 结合液 195 μ l 并轻轻重悬细胞。随后加入 5 μ l Annexin V - FITC 试剂,轻轻混匀。避光条件下,室温放置 10min。再加入碘化丙啶(propidium Iodide, PI)染色液 10 μ l,轻轻混匀,避光条件下室温放置 10min。再加入 Annexin V - FITC 结合液 200 μ l 轻轻重悬细胞。随后对样品进行流式细胞仪检测,其中结合 Annexin V - FITC 后显示绿色荧光,结合 PI 后显示红色荧光分析流式结果。

7. 统计学方法:以上实验所获取的数据均使用 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 t 检验进行比较,每次实验至少重复 3 次,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PCA3 的转染后表达效率:PC3 细胞系中分别瞬时转染 pcDNA3.1 - PCA3 和对照 pcDNA3.1 质粒。为进一步更加精确的确定转染效率,提取细胞总 RNA 并利用随机将其反转录为 cDNA。随后通过 real-time PCR,对 PCA3 和 GAPDH 的表达进行检测。通过计算,在转染 pcDNA3.1 - PCA3 质粒后,PC3 细胞中 PCA3 的表达量占 GAPDH 表达量的 82.93%,而转染对照质粒 pcDNA3.1 后,PCA3 的表达量占 GAPDH 的 0.012%,转染后 PCA3 的表达升高 6000 多倍。说明通过转染 pcDNA3.1 - PCA3 质粒可以显著提高 PCA3 的表达水平,保证了后续 PCA3 功能研究的有效进行(图 1)。

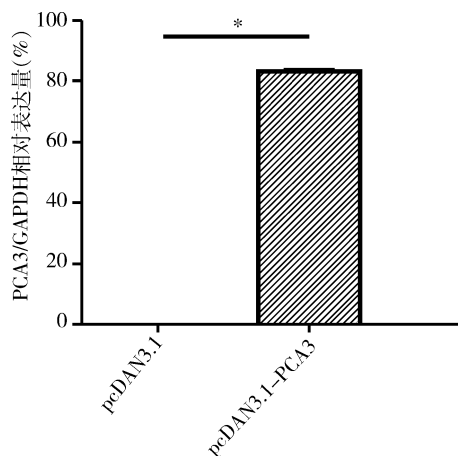


图 1 转染效率检测

* $P < 0.05$

2. PCA3 对 PC3 细胞体外增殖能力的影响:将转

染 pcDNA3.1 质粒和 pcDNA3.1 - PCA3 质粒的细胞分别种于 96 孔板中,使用 MTS 法对细胞进行处理,并用酶标仪进行检测,绘制生长曲线。结果显示与对照组相比,转染 PCA3 的细胞生长速度明显增快,提示 PCA3 可以促进细胞增殖(图 2)。

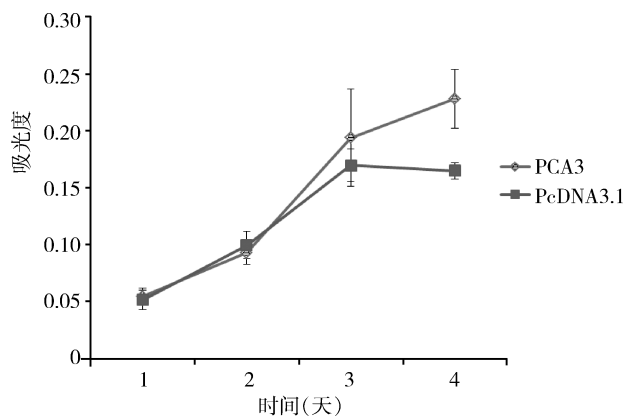


图 2 PCA3 高表达对细胞增殖的影响

3. PCA3 对前列腺癌细胞 PC3 体外迁移能力的影响:将转染 pcDNA3.1 质粒和 pcDNA3.1 - PCA3 质粒后的细胞,各取 5×10^4 个种于 Transwell 小室的上室,在培养 17h 后进行染色和计数。可见转染 pcDNA3.1 和 pcDNA3.1 - PCA3 的细胞迁移至膜下表面的细胞数分别为 41.00 ± 7.23 和 131.70 ± 15.01 。与对照细胞相比,PCA3 高表达的细胞体外迁移能力明显增加,且差异有统计学意义($P < 0.05$,图 3)。

4. PCA3 对前列腺癌细胞 PC3 体外凋亡的影响:分别用 PI 染色检测 sub-G₁ 期的凋亡,以及 Annexin V + PI 双染检测凋亡的方法,检测高表达 PCA3 并用 UV 处理细胞后,PC3 细胞的凋亡情况。对转染 pcDNA3.1 和 pcDNA3.1 - PCA3 的细胞分别照射 30J/m² 剂量的 UV,得到 PC3 细胞的凋亡率,对照组为 $16.60\% \pm 2.04\%$,高表达 PCA3 为 $6.93\% \pm 1.13\%$ 。可以看出,在 UV 处理后,高表达 PCA3 的细胞凋亡率明显小于对照组($P < 0.05$,图 4)。同时,笔者还使用 Annexin V + PI 双染的方法检测凋亡。经过软件统计,UV 处理后,对照 $23.10\% \pm 2.04\%$,高表达 PCA3 $14.67\% \pm 1.00\%$ 。在 UV 处理后,高表达 PCA3 的细胞凋亡率明显小于对照组($P < 0.05$,图 5)。

讨 论

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病主要与年龄、种族、遗传等相关。在美国,前列腺癌发生率在男性所有恶性肿瘤居首位,病死率仅次于肺癌位于第 2 位^[6]。我国前列腺癌的发

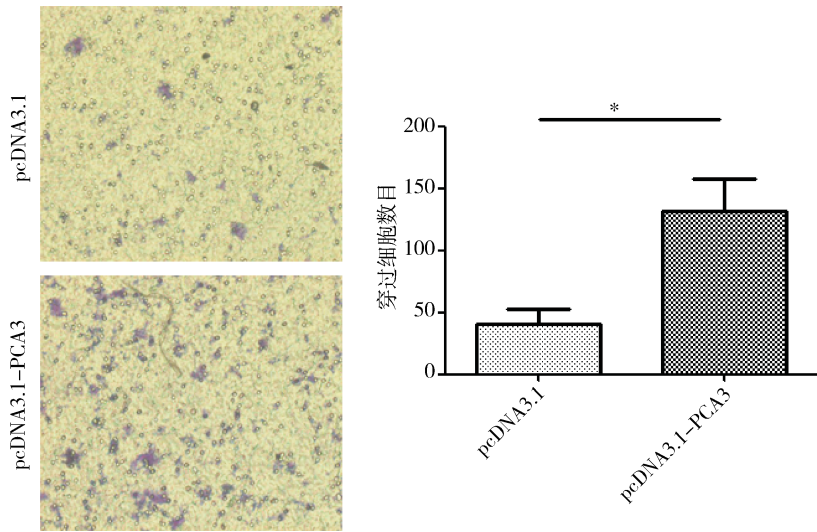


图 3 PCA3 高表达对细胞迁移能力的影响

* $P < 0.05$

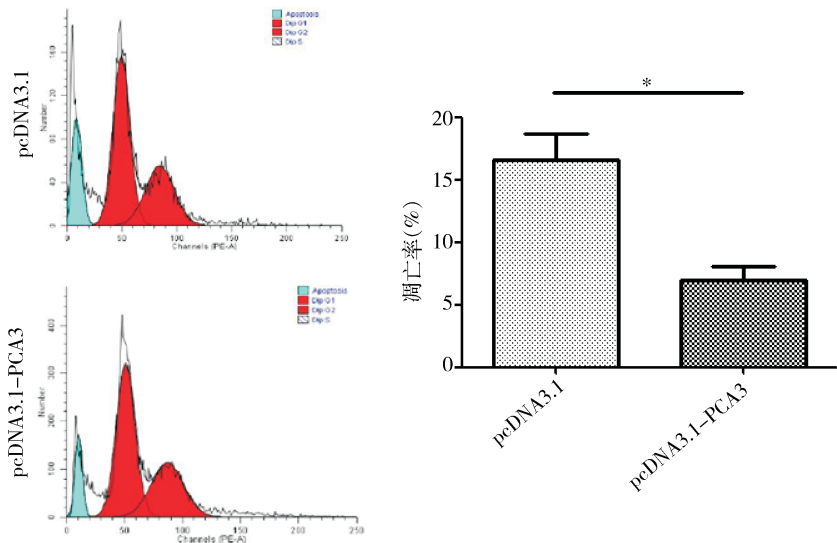


图 4 PI 单染检测 UV 处理后细胞凋亡率

* $P < 0.05$

生率虽然远低于西方国家,但近年来也呈现出明显的上升态势,逐渐成为严重影响我国男性生命健康的重要肿瘤之一。目前,前列腺癌的临床诊断主要通过直肠指诊、血清 PSA、经直肠前列腺超声和盆腔 MRI 检查等。由于前列腺炎、前列腺增生以及急性尿潴留等因素都会影响 PSA 的表达水平,导致了 PSA 的筛查特异性较低。找到新的前列腺癌肿瘤标志物对于疾病的诊断有着重要的意义^[7]。

近年来的研究显示,许多 lncRNAs 在肿瘤中异常表达,甚至有些 lncRNAs 的表达还具有肿瘤特异性,提示 lncRNAs 可能是一种新型肿瘤诊断标志物^[8]。

lncRNA HULC 最早被发现在肝癌中特异高表达,后来又陆续在胃癌、胰腺癌中也发现了其表达升高^[9]。同时,HULC 还可以在肝癌患者的血浆中检测到,并且与预后相关,提示其作为一种肝癌特异性标志物的潜能^[10]。lncRNA MALAT-1 最早在非小细胞肺癌中发现,且其表达水平在具有转移特性的细胞中表达升高,还与患者的生存率呈负相关^[11]。之后的研究显示,MALAT-1 在前列腺癌、胰腺癌、结肠癌等肿瘤中都存在过表达^[12-14]。同时,还有研究报道其过表达是预测肝癌肝移植后肿瘤复发的一个独立危险因素^[15]。在前列腺癌中特异性高表达的 lncRNA 主要

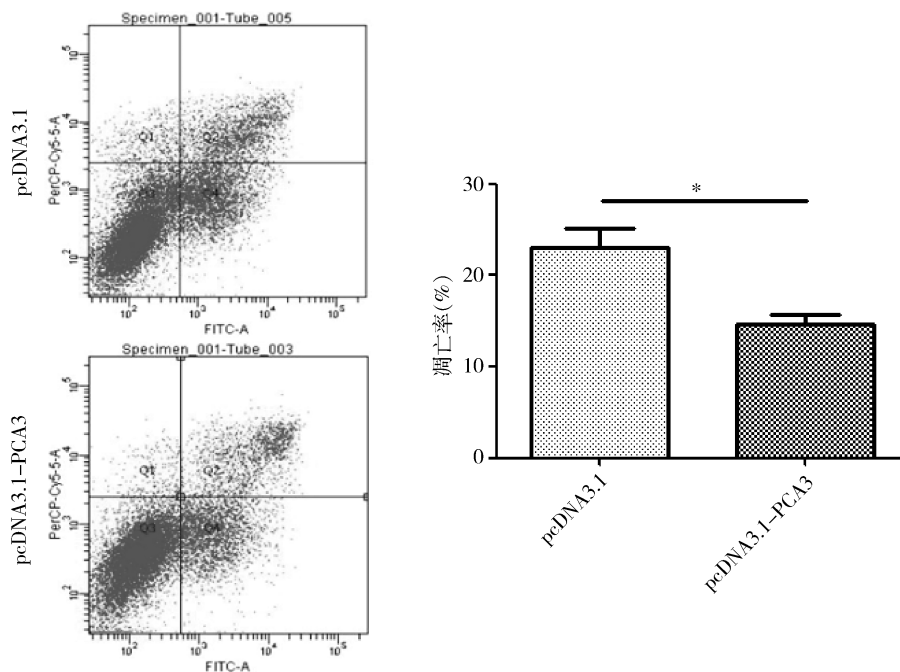


图5 Annexin V + PI 双染检测 UV 处理后细胞凋亡率

* $P < 0.05$

有 3 个: PCGEM1、DD3 和 PCNCR1^[16-18]。这些 lncRNAs 有望成为前列腺癌诊断标志物, 其中使用 PCA3 作为前列腺癌的标记物已经获得 FDA 批准上市。PCA3 的特异性和预测率比 PSA 更为优越。同时, PCA3 可以在尿液中进行检测, 使得患者可以进行无创检查^[5]。此外, 有研究表明 PCA3 的表达可能受雄激素受体调控^[19]。

本研究通过瞬时转染技术, 在前列腺癌细胞系 PC3 中转入含有 PCA3 全长的质粒及对照质粒, 并检测了 PCA3 在转染后的表达量改变。通过转染可以显著提高 PCA3 的表达, 为后续研究奠定了基础。随后, 本研究对 PCA3 高表达的功能进行了研究。生长曲线实验结果表明, 在高表达 PCA3 后, PCA3 细胞的生长速度明显增快, 提示 PCA3 可以促进细胞的体外增殖能力。本研究还通过 Transwell 实验发现 PCA3 高表达后, 细胞的迁移能力明显增强。提示 PCA3 可以提高肿瘤细胞体外的迁移能力。本研究还通过 UV 照射处理细胞, 并应用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。通过 PI 染色以及 Annexin V + PI 双染的方法, 都发现在 PCA3 高表达的细胞中, UV 诱导的凋亡有一定程度的降低。提示 PCA3 提高了肿瘤细胞的抗凋亡能力。

综上所述, 本研究探索了 lncRNA PCA3 的功能, 发现其高表达能促进前列腺癌细胞 PC3 的体外增殖

和迁移能力并可以抑制 UV 损伤引起的凋亡。但 PCA3 在肿瘤中发挥功能的分子机制还有待于进一步研究。

参考文献

- Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, *et al.* Long non - coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43): 4577 - 4587
- Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol cell*, 2011; 43(6): 904 - 914
- Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, *et al.* DD3: a new prostate - specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(23): 5975 - 5979
- de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, *et al.* DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2695 - 2698
- Durand X, Moutereau S, Xylinas E, *et al.* ProgenSA PCA3 test for prostate cancer [J]. *Exp Revi Mol Diagn*, 2011, 11(2): 137 - 144
- Jaiswal S, Sarmad R, Arora S, *et al.* Prostate Cancer for the Internist [J]. *North Ame Med Sci*, 2015, 7(10): 429 - 435
- Vlaeminck - Guillem V, Ruffion A, Andre J, *et al.* Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? [J]. *Urology*, 2010, 75(2): 447 - 453
- Yang G, Lu X, Yuan L. LncRNA: a link between RNA and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(11): 1097 - 1109
- Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, *et al.* Characterization of HULC, a novel gene with striking up - regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 330 - 342

10

Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel bio-
marker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. Med
Oncol, 2014;31(12):346

11

Ji P, Diederichs S, Wang W, *et al.* MALAT-1, a novel noncoding
RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early -
stage non - small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2003,22(39):
8031 - 8041

12

Ren S, Liu Y, Xu W, *et al.* Long noncoding RNA MALAT-1 is a
new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer
[J]. Jo Urol, 2013,190(6):2278 - 2287

13

Jiao F, Hu H, Han T, *et al.* Long noncoding RNA MALAT-1 en-
hances stem cell - like phenotypes in pancreatic cancer cells[J]. Int
J Mol Sci, 2015,16(4):6677 - 6693

14

Xu C, Yang M, Tian J,*et al.* MALAT-1: a long non - coding RNA
and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis
[J]. Int J Oncol, 2011,39(1):169 - 175

15

Lai MC, Yang Z, Zhou L, *et al.* Long non - coding RNA MALAT -

1

overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma
after liver transplantation[J]. Med Oncol, 2012,29(3):1810 - 1816

16

Chung S, Nakagawa H, Uemura M, *et al.* Association of a novel long
non - coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility[J].
Cancer Sci, 2011,102(1):245 - 252

17

Petrovics G, Zhang W, Makarem M, *et al.* Elevated expression of
PCGEM1, a prostate - specific gene with cell growth - promoting
function, is associated with high - risk prostate cancer patients[J].
Oncogene, 2004,23(2):605 - 611

18

Ukamura O, Coleman JA, de la Taille A, *et al.* Contemporary role of
systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications
for patient care[J]. Eur Urol, 2013,63(2):214 - 230

19

Mearini E, Antognelli C, Del Buono C,*et al.* The combination of u-
rine DD3 (PCA3) mRNA and PSA mRNA as molecular markers of
prostate cancer[J]. Biomarkers, 2009,14(4):235 - 243

(收稿日期:2016 - 01 - 22)

(修回日期:2016 - 02 - 11)

褪黑素联合顺铂对人胃癌细胞增殖及 相关凋亡蛋白表达的影响

范梦迪 李为民 陈依娜 宋彩云 颜 页 吴建胜 郑 超

摘 要 **目的** 探究褪黑素(MLT)联合顺铂(CDDP)对人胃癌 AGS 细胞的疗效及相关凋亡蛋白表达的影响。**方法** 将体外培养的人胃癌细胞 AGS 细胞株分为 4 组,即 AGS 对照组、AGS MLT 组(2mmol/L)、AGS CDDP 组(4μg/ml)和 AGS MLT + CDDP 组(2mmol/L MLT 和 4μg/ml CDDP)。采用 CCK8 试验检测各组细胞增殖的抑制情况,Annexin V FITC/PI 凋亡试剂盒检测各组细胞早晚期细胞凋亡情况,Western blot 法检测各组细胞凋亡蛋白表达情况。**结果** MLT + CDDP 组细胞的生存率明显低于 AGS 对照组和 AGS 单药组;流式细胞术检测细胞凋亡情况表明,正常对照组、单药组和联合组细胞的早期凋亡率依次增加;蛋白水平研究表明,相比单药组和正常组,联合组的 Bcl-2、原形态 caspase-3 表达显著降低,Bax 及活化态 cleaved-caspase-3 表达明显增高。**结论** 与单用顺铂相比,褪黑素联合顺铂能明显抑制胃癌 AGS 细胞增殖并加强促凋亡能力,这可能与联合药影响相关凋亡蛋白表达有关。

关键词 褪黑素 顺铂 胃肿瘤 凋亡 增殖

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.010

Effect of Melatonin Combined with Cisplatin on Proliferation and Expression of Apoptotic Proteins in Human Gastric Cancer Cells. Fan Mengdi, Li Weimin, Chen Yina, *et al.* Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the effect of melatonin combined with cisplatin on treatment and expression of apoptotic proteins in human gastric cancer AGS cells. **Methods** Human gastric cancer AGS cell strains culture in vitro were divided into four groups,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200630);浙江省自然科学基金资助项目(LQ12H07001)
作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院内分泌科(范梦迪、郑超);温州医科大学附属第一医院消化内科(李为民、陈依娜、宋彩云、颜页、吴建胜)
通讯作者:郑超,副教授,硕士生导师,电子信箱:lwm900517@163.com

• 37 •