

• 论 著 •

结直肠癌组织及血清中 miRNA-107 相对表达水平 与临床病理特征及预后的关系*

张肖丽,张月晓,李炳庆,李 萍,陈 健[△]

承德医学院附属医院消化内科,河北承德 067000

摘 要:**目的** 探究结直肠癌组织及血清中微小 RNA-107(miRNA-107)相对表达水平与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 11 月至 2019 年 4 月期间于该院收治的 60 例患者作为试验组,根据疾病进展分为早期癌症组及进展期癌症组,每组 30 例。并选取同期体检健康的 20 例就诊者为对照组,20 例结直肠息肉患者为息肉组。比较各组受试者 miRNA-107 相对表达水平的差异及与临床特征的相互关系,绘制患者无进展生存曲线,评估 miRNA-107 相对表达水平与结直肠癌患者的预后相关性。**结果** 息肉组、早期癌症组和进展期癌症组血清 miRNA-107 水平明显高于对照组($P<0.05$),早期癌症组和进展期癌症组血清 miRNA-107 水平明显高于息肉组($P<0.05$),进展期癌症组血清 miRNA-107 水平明显高于早期癌症组($P<0.05$)。进展期癌症组肿瘤组织 miRNA-107 水平明显高于早期癌症组($P<0.05$)。Spearman 相关分析表明,试验组血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平呈正相关($r=0.446, P<0.05$)。血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平与患者的无进展生存期(PFS)相关,其相对表达水平越高,预后越差。血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平在癌胚抗原(CEA) ≤ 3.52 ng/L 和 CEA >3.52 ng/L 患者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。血清、肿瘤组织中 miRNA-107 阳性及 CEA >3.52 ng/L 可作为影响结直肠癌患者 PFS 的独立预后危险因素($P<0.05$)。**结论** miRNA-107 在结直肠癌患者的血清、肿瘤组织中均高表达,其相对表达水平无明显差异,且相对表达水平越高则预后越差,可作为结直肠癌诊断、预后的参考指标。

关键词:结直肠癌; 微小 RNA-107; 病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.018

中图法分类号:R735.3+7

文章编号:1673-4130(2021)19-2379-05

文献标志码:A

Relationship between the expression of miRNA-107 in colorectal cancer tissues and serum and its clinicopathological characteristics and prognosis*

ZHANG XiaoLi, ZHANG YueXiao, LI Bingqing, LI Ping, CHEN Jian[△]

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between the expression of microRNA-107 (miRNA-107) in colorectal cancer tissues and serum and its clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 60 patients admitted to the hospital from November 2017 to April 2019 were taken as the experimental group. They were divided into early cancer group and middle and advanced cancer group according to disease progression, with 30 cases in each group. 20 healthy patients were selected as the control group and 20 patients with colorectal polyps was taken as the polyp group. The levels of miRNA-107 in each group were compared and their correlation with clinical features were compared. No progress survival curve was drawn and the correlation between the level of miRNA-107 and the prognosis of colorectal cancer patients was evaluated. **Results** The level of serum miRNA-107 in polyp group, early cancer group and advanced cancer group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$), the level of serum miRNA-107 in early cancer group and advanced cancer group was significantly higher than that in polyp group ($P<0.05$), and the level of serum miRNA-107 in advanced cancer group was significantly higher than that in early cancer group ($P<$

* 基金项目:承德市科技支撑计划项目(201701A037)。

作者简介:张肖丽,女,主治医师,主要从事消化系统疾病诊治及消化道早癌及肿瘤诊治方向的研究。[△] **通信作者,** E-mail: nan-nan19790105@163.com。

本文引用格式:张肖丽,张月晓,李炳庆,等.结直肠癌组织及血清中 miRNA-107 相对表达水平与临床病理特征及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(19):2379-2383.

0.05). The level of miRNA-107 in tumor tissues in advanced cancer group was significantly higher than that in early cancer group ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that there was a positive correlation between RNA-107 levels in serum and tumor tissue ($r = 0.446, P < 0.05$). The expression level of miRNA-107 in serum and tumor tissue was correlated with the progression-free survival (PFS) of patients. The higher the level, the worse the prognosis. The relative expression levels of miRNA-107 in serum and tumor tissues were significantly different between patients with Carcinoembryonic antigen (CEA) ≤ 3.52 ng/L and CEA > 3.52 ng/L ($P < 0.05$). MiRNA-107 positive in serum and tumor tissues and CEA > 3.52 ng/L could be used as independent prognostic risk factors for PFS in patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** miRNA-107 is highly expressed in the serum and tumor tissues of patients with colorectal cancer without significant difference, and when the miRNA-107 level is higher, the prognosis is worse, which can be used as a reference index for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; microRNA-107; pathological features; prognosis

结直肠癌具有较高的侵袭性和转移性,早期和中期阶段患者预后较好,5 年生存率高达 80%,一旦进入晚期或者术后复发转移,死亡风险则明显升高^[1-2]。早期诊断、治疗可有效提高患者生存期,但常用的粪便潜血实验、结肠镜检查在临床运用过程中均存在不同程度的限制(如灵敏度低、花费高、操作复杂等),因此早期诊断仍然是临床研究的重点^[3]。肿瘤标志物因其特异性已逐步成为早期肿瘤筛查的重要指标,例如结直肠癌的发生、发展与微小 RNA(miRNA)密切相关。由于肿瘤基因突变累积,可在血液系统、实体瘤中检测到 miRNA 的异常表达^[4-5]。miRNA 可靶向结合到下游的靶基因 mRNA,从而调控细胞因子的表达,影响细胞增殖、分化及侵袭等,可表现为促进或者抑制肿瘤的发生。研究显示,miRNA-107 在乳腺癌、非小细胞肺癌、阴茎癌中异常表达,通过调控多种信号通路(如癌基因 CDK6、靶基因蛋白激酶 C ϵ 、抑癌基因 let-7)从而促进肿瘤的侵袭和转移,导致疾病恶化,其表达与预后密切相关^[6]。对于 miRNA-107 与结直肠癌的发生、发展、预后的相互关系,文献报道并不多见,因此本文将进一步探讨结直肠癌肿瘤组织及血清中 miRNA-107 相对表达水平及其与临床病理特征及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2019 年 4 月于本院收治的 60 例患者作为试验组,根据肿瘤细胞浸润深度分早期癌症组(30 例)及进展期癌组(30 例),并选取同期体检健康的 20 例就诊者为对照组,20 例结直肠息肉患者为息肉组。其中息肉组中,男 14 例,女 6 例;平均年龄(60.20 ± 8.12)岁。早期癌症组为肿瘤细胞浸润深度局限于黏膜及黏膜下层的任意大小的结直肠上皮性肿瘤,无论有无淋巴结转移的患者,其中男 18 例,女 12 例;平均年龄(59.30 ± 9.11)岁;癌症部位:结肠 15 例,直肠 10 例,其他肠段 5 例。进展期癌组中,男 17 例,女 13 例;平均年龄($61.50 \pm$

8.69)岁;癌症部位:结肠 14 例,直肠 10 例,其他肠段 6 例。对照组中,男 12 例,女 8 例;平均年龄(60.75 ± 8.35)岁。受试者入组前的年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。试验组患者纳入标准^[7]:(1)行肠镜及活检等检查,有明显病变;(2)病例资料完整,依从研究方案。排除标准:(1)心、肾、肝等重要脏器功能障碍或造血系统疾病;(2)存在其他原发性恶性肿瘤,或者肿瘤转移。所有患者及家属均签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法 全部患者入组后收集年龄、性别、吸烟、肿瘤部位及大小、生存情况等信息。患者入组后,空腹抽取外周静脉血约 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清于一 80 ℃ 冻存待用。采用 TRIzol 试剂盒(北京华迈科生物技术有限责任公司)提取血清总 RNA;按照 miRNA 反转录试剂盒说明书的要求,将提取的总 RNA 反转录成 cDNA;按照 Taqman 探针试剂盒的要求使用荧光定量 PCR 法检测 miRNA-107 相对表达水平,U6 作为内参因子,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对表达水平。术中肿瘤区域采集患者肿瘤组织标本,研磨低温冻存下的组织标本,采用 TRIzol 试剂提取总 RNA,随后操作同血清 miRNA-107 水平测定步骤。采用全自动生化免疫分析仪(厂家:罗氏公司;型号:cobas8000 e602 模块)测定所有患者血清癌胚抗原(CEA),试剂盒购于罗氏公司,以所有患者的均值为临界值。以试验组患者的血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平中位数为临界值,超过该范围则判定为血清阳性或者肿瘤组织阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法描述血清或肿瘤组织中 miRNA-107 相对表达水平的生存率,生存率之间的比较采用 Log-rank 检验。绘制无进展生存曲线。采用 Cox 回归多因素分析患者独立

预后危险因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组 miRNA-107 相对表达水平比较及血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平的相关性 息肉组、早期癌症组和进展期癌组血清 miRNA-107 相对表达水平明显高于对照组($P<0.05$),早期癌症组和进展期癌组血清 miRNA-107 相对表达水平明显高于息肉组($P<0.05$),进展期癌组血清 miRNA-107 相对表达水平明显高于早期癌症组($P<0.05$)。进展期癌组肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平明显高于早期癌症组($P<0.05$),见表 1。Spearman 检验分析表明,试验组血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平呈正相关($r=0.446, P<0.05$)。

表 1 4 组 miRNA-107 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	肿瘤组织 miRNA-107	血清 miRNA-107	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	20	—	0.314±0.035	—	—
息肉组	20	—	0.815±0.261 ^a	—	—
早期癌症组	30	1.213±0.596	1.050±0.394 ^{ab}	1.271	0.212
进展期癌组	30	2.385±0.589 ^c	2.080±0.815 ^{abc}	1.356	0.183
<i>F/t</i>		2.661	14.846		
<i>P</i>		<0.001	<0.001		

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与息肉组比较,^b $P<0.05$;与早期癌症组比较,^c $P<0.05$;—表示无数据。

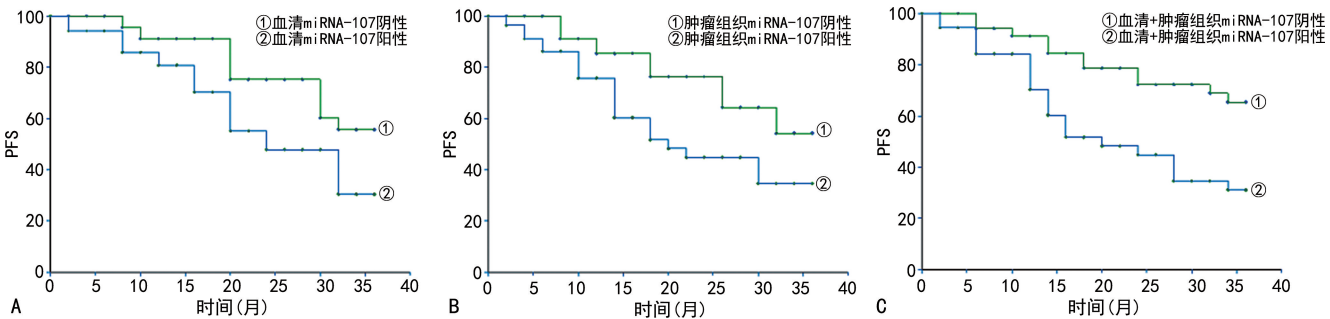
2.2 血清、肿瘤组织中 miRNA-107 相对表达水平与临床特征的关系 试验组患者血清、肿瘤组织中

miRNA-107 相对表达水平的临界值分别为 1.232、1.164,血清 miRNA-107 阳性患者 32 例,肿瘤组织 miRNA-107 阳性患者 34 例。血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平在不同年龄、性别、吸烟情况、肿瘤部位、肿瘤最大径患者之间差异无统计学意义($P>0.05$);试验组 CEA 水平均值为 3.52 ng/L,血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平在 $CEA\leq 3.52$ ng/L 和 $CEA>3.52$ ng/L 患者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清、肿瘤组织中 miRNA-107 相对表达水平与预后关系 通过 Kaplan-Meier 生存分析,60 例试验组患者整体无进展生存期(PFS)中位时间约为 10 个月。通过 Log-rank 检验,血清、肿瘤组织 miRNA-107 呈阳性时,患者的 PFS 明显短于呈阴性患者($P<0.05$),其中患者血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平及 CEA 水平均为阴性时,其 PFS 最长。Log-rank 检验结果显示,血清、肿瘤组织 miRNA-107 的相对表达水平与患者的 PFS 有一定关系,水平越高,预后越差,见图 1。

2.4 试验组患者血清、肿瘤组织中 miRNA-107 相对表达水平的独立预后危险因素分析 对患者的血清、肿瘤组织中 miRNA-107 水平及 CEA 水平进行 PFS 的 Cox 回归多因素分析,结果显示,血清、肿瘤组织中 miRNA-107 阳性及 $CEA>3.52$ ng/L 可作为影响结肠癌患者 PFS 的独立预后危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 血清、肿瘤组织中 miRNA-107 相对表达水平与临床特征的关系(<i>n</i>)							
临床特征	<i>n</i>	血清阳性(<i>n</i> =32)	χ^2	<i>P</i>	肿瘤组织阳性(<i>n</i> =34)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)							
<60	26	12	0.950	0.330	13	0.830	0.362
≥60	34	20			21		
性别							
男	38	20	2.150	0.142	22	0.700	0.404
女	22	12			12		
吸烟							
是	26	18	3.280	0.070	17	1.420	0.233
否	34	14			17		
肿瘤部位							
结肠	29	18	1.430	0.489	20	1.320	0.518
直肠	20	9			10		
其他肠段	11	4			4		
肿瘤最大径(cm)							
≤2	34	20	0.950	0.330	21	0.830	0.362
>2	26	12			13		
CEA(ng/L)							
≤3.52	42	18	6.174	0.013	20	4.670	0.031
>3.52	18	14			14		



注:A 为血清 miRNA-107 相对表达水平与患者 PFS 的关系;B 为肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平与患者 PFS 的关系;C 为血清+肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平与患者 PFS 的关系。

图 1 血清、肿瘤组织中 miRNA-107 水平与预后关系

表 3 患者术后生存影响因素多因素分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
血清 miRNA-107	1.258	0.485	6.728	3.655	1.413~9.456	0.025
肿瘤组织中 miRNA-107	1.045	0.432	5.851	0.589	0.270~1.285	0.018
CEA	0.952	0.248	14.736	0.543	0.334~0.883	0.009

3 讨 论

结直肠癌是临床常见的消化系统肿瘤,由于早、中期缺乏典型或者明显的临床症状,容易被临床医生及患者忽视,导致一旦确诊即已进入晚期,从而错过最佳治疗时期。研究显示,结直肠癌的无瘤生存时间低于 38 个月,通过手术切除、化疗等综合措施治疗后 3 年内生存率低于 65%,因此早诊断和早治疗对于降低病死率至关重要^[8-9]。目前,粪便隐血试验、结肠镜检查是常规筛查方法,其中结肠镜检查为诊断金标准,但是需在镜下摘除病理组织进行检查,成本较高,且操作具有侵入性,而粪便隐血试验特异度、灵敏度较低,因此仍需探寻高效、准确、操作简便且经济的诊断方法^[3,10]。随着分子生物学的迅速发展,对结直肠癌的研究已逐步转入基因水平,有文献报道显示 miRNA 与肿瘤的发生、发展密切关联^[1,11],不同肿瘤类型、不同肿瘤分期、同一肿瘤不同组织或者系统中 miRNA 均可异常表达,可发挥致癌基因或者抑癌基因作用,因此外周血 miRNA 表达可反映结直肠癌早期状态,其可作为其非侵入性生物标志物,且血液标本获取方便,易于检测。

miRNA-107 位于人的第 10 号染色体上,其促癌作用已在乳癌、胃癌、肝癌等肿瘤中得到证实,如在乳腺癌患者中其可通过调控 Dicer1 基因的表达,从而促进上皮细胞到间质细胞转化,导致肿瘤细胞的侵袭和转移,在肝癌患者体内可靶向调控抑制蛋白 2 的表达从而促进肿瘤细胞的增殖^[12-13]。因此,推测 miRNA-107 的促癌作用也能调控结直肠癌的疾病进展,本文通过分析 miRNA-107 在结直肠癌肿瘤组织及血清中的相对表达水平,发现试验组血清 miRNA-107 相对表达水平明显高于对照组,其中癌症组患者血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平明显高于息

肉组、早癌组($P<0.05$),表明 miRNA-107 与结直肠癌的发生、发展存在关联。同时通过 Spearman 相关分析表明,观察组血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平呈正相关,分析认为结直肠肿瘤细胞中的 miRNA-107 处于激活状态,可促进肿瘤细胞的增殖、分化、转移,导致 miRNA-107 被大量释放于外周血中,因此外周血的 miRNA-107 也会处于高水平状态,提示外周血 miRNA-107 可作为结直肠癌的筛选指标。

通过对试验组患者肿瘤组织及血清中 miRNA-107 相对表达水平、CEA 水平、临床特征进行单因素、多因素分析发现,高 CEA 水平($CEA>3.52\text{ ng/L}$)的试验组患者的血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平明显较高,CEA 是人类胚胎抗原特异性决定簇的酸性糖蛋白,已作为结直肠癌诊疗的常用肿瘤标志物^[14]。miRNA-107 作为促癌基因,可通过促进高迁徙率族蛋白 A2、原肌球蛋白 1 的表达,调控肿瘤细胞的增殖、分化,进而诱导结直肠癌的发生、侵袭、进展。对 60 例试验组患者进行 Kaplan-Meier 生存分析发现,PFS 中位时间约为 10 个月,通过 Log-rank 检验结果显示血清、肿瘤组织 miRNA-107 相对表达水平与患者的 PFS 相关,其相对表达水平越高,预后越差,进一步表明血清、肿瘤组织 miRNA-107 的相对表达水平与结直肠癌进展密切关联,分析认为 miRNA-107 可通过多种信号通路调控肿瘤细胞的生长、增殖及迁移,从而诱导肿瘤细胞的侵入和淋巴结转移,同时还能提高肿瘤细胞对化疗药物(如铂类化合物)的耐药性^[12,15],导致疾病进展和恶化,缩短 PFS 和影响预后效果,因此 miRNA-107 相对表达水平阳性患者预后更差。当然,本研究例数较少,需扩大样本量进一步证实 miRNA-107 水平与临床特征和预后

的相关性,同时本研究仅通过 60 例研究对象论述了 miRNA-107 相对表达水平与临床特征的相互关系,仍需从分子生物学角度进一步论述影响结直肠癌淋巴结转移、高分化程度等的具体作用机制,从而为研究提供可靠的依据。

综上所述,miRNA-107 在结直肠癌患者的血清、肿瘤组织中呈高表达,且其相对表达水平越高则预后越差,可作为结直肠癌诊断、预后的参考指标。

参考文献

- [1] 高显华,张卫,袁捷,等.微小 RNA101 的表达与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,18(4):365-369.
- [2] KRAUS S, NABIOCHTCHIKOV I, SHAPIRA S, et al. Recent advances in personalized colorectal cancer research [J]. Cancer Letters, 2014, 347(1): 15-21.
- [3] 杨洲,刚海菊,覃先蓬,等. SATB2 与 miR-31、182 对结直肠癌的靶向调控[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1652-1656.
- [4] 王伟东,袁玉松,何臻. 结肠癌发生、发展与 miRNA 分子机制相关研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 169-171.
- [5] SONG N, MA X, LI H, et al. microRNA-107 functions as a candidate tumor suppressor gene in renal clear cell carcinoma involving multiple genes[J]. Urol Oncol Sem Orig Invest, 2015, 33(5): 205. e1-205. e11.
- [6] 章燕,祝亚平,鲍伟. 下调 microRNA-107 表达对子宫内腺样腺癌 Ishikawa 细胞增殖迁移和侵袭的作用[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(5): 330-333.
- [7] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:

- 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 2002: 9-11.
- [8] WATANABE T, MURO K, AJIOKA Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(1): 1-34.
- [9] UENO H, SHINTO E, HASHIGUCHI Y, et al. In rectal cancer, the type of desmoplastic response after preoperative chemoradiotherapy is associated with prognosis[J]. Virchows Archiv, 2015, 466(6): 655-663.
- [10] 谢学成,邱海,覃宇周. microRNAs 与结直肠癌[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6(3): 310-314.
- [11] 单汉国,周晓丽,黄笛鸣,等. 应用结直肠癌基因检测指导术后化疗[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(1): 326-332.
- [12] 赵轲,张永建,刘奇,等. miR-107 与非小细胞肺癌的临床病理特征及预后的关联[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(10): 75-80.
- [13] RUI J, CHAO Z, GUANGYAO L, et al. MicroRNA-107 promotes proliferation, migration, and invasion of osteosarcoma cells by targeting tropomyosin 1[J]. Oncol Res Feat Precl Clin Cancer Therap, 2017, 25(8): 1409-1419.
- [14] 王静,袁玉军. 术前 CEA、D-二聚体、纤维蛋白原与结直肠癌临床病理特点、分期及预后相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 690-693.
- [15] 肖芦山,邹雪晶,胡威,等. microRNA-107 在肝癌中的表达及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(7): 974-978.

(收稿日期:2021-01-15 修回日期:2021-05-27)

(上接第 2378 页)

- [10] KUMARI P, MISHRA R, ARORA N, et al. Antifungal and anti-biofilm activity of essential oil active components against *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus laurentii* [J]. Front Microbiol, 2017, 02161.
- [11] KURKADO S, TAKATORI K, SUGITA T. Minocycline inhibits *Candida albicans* budded-to-hyphal-form transition and biofilm formation[J]. Jpn J Infect Dis, 2017, 70: 490-494.
- [12] LI Y M, JIAO P, LI YY, et al. The Synergistic antifungal effect and potential mechanism of D-penicillamine combined with fluconazole against *Candida albican*[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2853.
- [13] BASSI R C, BORIOLLO M F. Amphotericin B, fluconazole, and nystatin as development inhibitors of *Candida albicans* biofilms on a dental prosthesis relined material: Analytical models in vitro [J]. J Prosthet Dent, 2020, S0022-3913.
- [14] 侯欣,徐英春,赵玉沛,等. 侵袭性光滑念珠菌感染流行病学以及药物敏感性[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(4): 243-247.
- [15] ZHU B, JIANG Q, QUE G, et al. Role of autophagy and

- apoptosis in atrophic epithelium in oral submucous fibrosis[J]. J Oral Sci, 2020, 28, 62(2): 184-188.
- [16] ZAMARAEV A V, KOPEINA G S, PROKHOROVA E A, et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(5): 322-339.
- [17] OPFERMAN J T, KOTHARI A. Anti-apoptotic BCL-2 family members in development[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 37-45.
- [18] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON JD, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors[J]. Nature Rev Drug Discov, 2017, 16(4): 273-284.
- [19] 郝岗平,郝佳丽,李悦,等. 独蒜兰乙酸乙酯萃取物通过内源性线粒体通路诱导白血病 K562 细胞和 HL-60 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志期刊, 2018, 34(5): 69-77.
- [20] GU W, YU Q, YU C, et al. In vivo activity of fluconazole/tetracycline combinations in *Galleria mellonella* with resistant *Candida albicans* infection[J]. Glob Antimicrob Resist, 2018, 13: 74-80.

(收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-05-17)