

• 论 著 •

胃癌肿瘤微环境中预后相关基因研究^{*}

占天鹏^{1,2}, 张 勤^{1,2}, 王子睿^{1,2}, 李兰兰^{1,2,3,4,5}, 卢建中^{1,2,3,4,5}, 陶 燕^{1,2,3,4,5},
张 静^{1,2,3,4,5}, 付生军^{1,2,3,4,5}, 刘善辉^{1,2,3,4,5△}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院泌尿外科, 甘肃 兰州 730000;
3. 兰州大学第二医院泌尿外科研究所, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃省泌尿系统疾病研究重点
实验室, 甘肃 兰州 730000; 5. 甘肃省泌尿系疾病临床医学中心, 甘肃 兰州 730000)

[摘 要] **目的** 探讨胃癌肿瘤微环境中差异表达基因与胃癌预后的关系。**方法** 基于 TCGA 数据库中胃癌基因数据, 筛选与基质细胞和免疫细胞相关的差异表达基因, 对差异表达基因进行基因本体论富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用网络分析, 分析差异表达基因与胃癌预后的关系。**结果** 不同病理分级胃癌患者基质评分、免疫评分及综合评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。G3 级患者免疫评分最高, G1 级患者略高, G2 级患者最低, 其中 G1 级患者与 G2 级患者免疫评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。基质评分随着肿瘤级别的增高而增高。分化良好的 G1 级患者综合评分最低, 分化较低的 G2 级患者次之, 恶性程度最高的 G3 级患者最高, 其中 G1 级患者与 G2 级患者综合评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。上调表达基因分别与基质评分、免疫评分具有显著相关性($P < 0.05$)。CXCR4($P = 0.002$)、NPY1R($P = 0.002$)、BPI($P = 0.019$)、MCEMP1($P = 0.009$)、OLR1($P = 0.041$)、RETN($P = 0.045$)表达水平越高, 胃癌患者生存时间越短。**结论** 差异表达基因在胃癌肿瘤免疫中发挥着不可或缺的重要作用, 其中 BPI、CXCR4、MCEMP1、NPY1R、OLR1、RETN 基因高表达是胃癌预后的不良因素。

[关键词] 胃癌; 肿瘤微环境; 预后; TCGA 数据库

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.003 **中图法分类号:** R735.2

文章编号: 1009-5519(2023)13-2174-07 **文献标识码:** A

Prognostic related genes in tumor microenvironment of gastric cancer^{*}

ZHAN Tianpeng^{1,2}, ZHANG Meng^{1,2}, WANG Zirui^{1,2}, LI Lanlan^{1,2,3,4,5}, LU Jianzhong^{1,2,3,4,5},
TAO Yan^{1,2,3,4,5}, ZHANG Jing^{1,2,3,4,5}, FU Shengjun^{1,2,3,4,5}, LIU Shanhui^{1,2,3,4,5△}

(1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Institute of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 4. Key Laboratory of Urinary system Disease Research in Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730000, China; 5. Gansu Provincial Clinical Medical Center for Urological Diseases, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between differentially expressed genes in tumor microenvironment and prognosis of gastric cancer. **Methods** Based on the gastric cancer gene data in the TCGA database, the differentially expressed genes related to stromal cells and immune cells were screened. The differentially expressed genes were analyzed by Gene Ontology enrichment analysis and protein-protein interaction network analysis, and the relationship between differentially expressed genes and the prognosis of gastric cancer was analyzed. **Results** There were statistically significant differences in the stromal score, immune score, and comprehensive score among gastric cancer patients with different pathological grades ($P < 0.05$). G3 grade patients had the highest immune score, G1 grade patients had a slightly higher score, and G2 grade patients had the lowest score. There was no statistically significant difference in the immune scores between G1 grade patients and G2 grade patients ($P > 0.05$). The stromal score increased with the increase of tumor grade. G1 grade patients with good differentiation had the lowest comprehensive score, followed by G2 grade

^{*} 基金项目: 兰州大学第二医院“萃英学子科研培育”计划项目(CYXZ2020-12; CYXZ2021-22)。

作者简介: 占天鹏(2000—), 本科在读, 主要从事肿瘤免疫方向研究。△ 通信作者, E-mail: liushh2014@lzu.edu.cn。

patients with lower differentiation, and G3 grade patients with the highest degree of malignancy had the highest comprehensive score. There was no statistically significant difference in the comprehensive score between G1 grade patients and G2 grade patients ($P > 0.05$). The upregulated expression of genes was significantly correlated with the stromal score and immune score, respectively ($P < 0.05$). The expression level of CXCR4 ($P = 0.002$), NPY1R ($P = 0.002$), BPI ($P = 0.019$), MCEMP1 ($P = 0.009$), OLR1 ($P = 0.041$), RETN ($P = 0.045$) was the higher, the survival time of gastric cancer patients was the shorter. **Conclusion** Differentially expressed genes play an indispensable and important role in the immune response of gastric cancer tumors, with high expression of BPI, CXCR4, MCEMP1, NPY1R, OLR1, and RETN genes being adverse factors for the prognosis of gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; Tumor microenvironment; Prognosis; TCGA database

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤。在我国,胃癌新发病例数或总体死亡数均高居恶性肿瘤的第 2 位^[1],其发病率高、预后差,造成了严重的疾病负担。肿瘤细胞所处的细胞环境和细胞外基质环境统称作肿瘤微环境,是一个包含边界、血管、淋巴管等复杂结构的生理环境。肿瘤微环境既可发挥促瘤作用,也可产生抑瘤作用,其中的免疫细胞包括 T 淋巴细胞、自然杀伤 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞等^[2-3],可从外周循环中聚集到肿瘤微环境并浸润到瘤体中,并通过旁分泌作用参与细胞外基质环境的改造,从而为原发性肿瘤创造更好的生长环境,促进肿瘤发生、发展^[4]。基质成分包括血管内皮细胞、成纤维细胞、各种细胞分泌的细胞因子、各类大分子物质及相关复合物,其不仅是实体肿瘤的重要病理特征,同时也是恶性肿瘤发生、发展的重要驱动力^[5]。因此,探讨肿瘤微环境成分在胃癌发生、发展及转归中的作用对于胃癌的治疗至关重要。本文采用生物信息学方法在癌症基因组图谱(TCGA)数据库中收集数据并分析了胃癌肿瘤微环境中差异表达基因与胃癌预后的关系,旨在为胃癌的临床治疗及预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源 收集 TCGA 数据库(<https://cancergenome.nih.gov/>)中胃癌相关表达谱 Counts 数据及相关临床数据,共纳入 268 例胃癌患者,获得 268 份胃癌与癌旁组织样本,其中胃癌旁样本 15 份,胃癌组织样本 253 份。

1.2 方法

1.2.1 评分预测 使用 ESTIMATE 预测软件,通过免疫评分和基质评分来预测和评价肿瘤纯度,从而预测基质细胞和免疫细胞水平,根据基质细胞和免疫细胞含量与肿瘤纯度关系进行分析。预测所用数据是基因表达数据,通过 ESTIMATE 软件预测,可得到基质评分(Stromal score)、免疫评分(Immune score)、综合评分(Estimate score,即前二者评分的综合),分析各评分与胃癌预后及分级之间的相关性。

1.2.2 差异表达基因筛选 将数据进行合并后,依据免疫评分或基质评分将肿瘤样本按照基因表达情况分组,然后进行肿瘤内部分析。根据免疫评分、基质评分分组后使用 R 语言 Limma 包^[6]进行差异表达基因筛选,以错误发现率小于 0.05、 $P < 0.05$ 作为差异表达基因的阈值,并对其表达进行分析,再分别把各组结果做交集以便得到可靠性更强的结果,并通过 Venn Diagram 包绘制 Venn 图。同时,采用 R 语言 pheatmap 制作差异表达基因的差异表达图谱,分析基质评分和免疫评分与差异表达基因之间的相关性。

1.2.3 相关基因选择 基因本体论(GO)富集分析是目前最常用的大规模基因注解分析方式。利用 DAVID 数据库(<http://david.ncifcrf.gov/>)通过 GO 富集分析($P < 0.05$)对差异表达基因注解并分析其细胞组成、生物学过程及分子功能。利用 String 数据库(<http://string-db.org/>)进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析,当置信度得分大于 0.7 时,提取得到差异蛋白互作关系,将差异表达基因导入到 Cytoscape 软件中,使用 networkD3 工具计算度值,进行可视化分析得出 PPI 网络中的关键基因。

1.2.4 相关基因与胃癌预后的相关性分析 采用 Kaplan-Meier plotter 在线生存分析数据库对胃癌肿瘤微环境及相关基因进行分析,分析胃癌预后与相关基因表达之间的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,计数资料以率或百分比表示;GO 富集分析以鉴定到的蛋白为背景通过费歇尔精确双端检验方法检验差异表达蛋白;使用对数秩检验分析绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者临床特征 268 例胃癌患者临床特征见表 1。

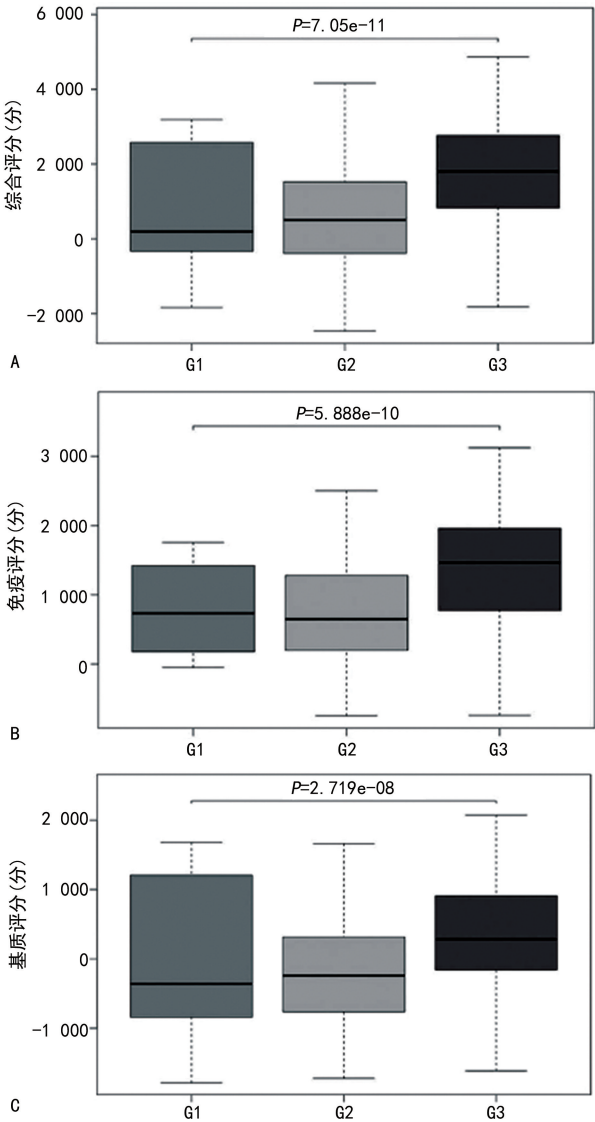
2.2 不同病理分级胃癌患者基质评分、免疫评分及综合评分比较 不同病理分级胃癌患者基质评分、免疫评分及综合评分比较,差异有统计学意义($P <$

0.05)。G3 级患者免疫评分最高, G1 级患者略高, G2 级患者最低, 其中 G1 级患者与 G2 级患者免疫评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。基质评分随着肿瘤级别的增高而增高。分化良好的 G1 级患者综合评分最低, 分化较低的 G2 级患者次之, 恶性程度最高的 G3 级患者最高, 其中 G1 级患者与 G2 级患者综合评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

表 1 胃癌患者临床特征($n=253, \%$)

项目	<i>n</i>	占比	有效率
年龄(岁)			
≤50	18	7.1	7.5
>50	223	88.1	92.5
未知	12	4.7	—
性别			
男	93	36.8	38.0
女	152	60.1	62.0
未知	8	3.2	—
病理分期			
I 期	25	9.9	11.2
II 期	77	30.4	34.5
III 期	100	39.5	44.9
IV 期	21	8.3	9.4
未知	30	11.9	—
病理分级			
G1	6	2.4	2.6
G2	67	26.5	28.5
G3	162	64.0	68.9
未知	18	7.1	—
T 分期			
T1	5	2.0	2.1
T2	55	21.7	23.3
T3	110	43.5	46.6
T4	66	26.1	28.0
未知	17	6.7	—
放射治疗			
有	23	9.1	20.9
无	87	34.4	79.1
未知	143	56.5	—
靶向分子治疗			
有	51	20.2	45.9
无	60	23.7	54.1
未知	142	56.1	—

注: —表示无此项; 有效率指胃癌患者数占总患者数(剔除“未知”患者数)的百分比。



注: A. 综合评分比较; B. 免疫评分比较; C. 基质评分比较。

图 1 不同病理分级胃癌患者基质评分、免疫评分及综合评分比较

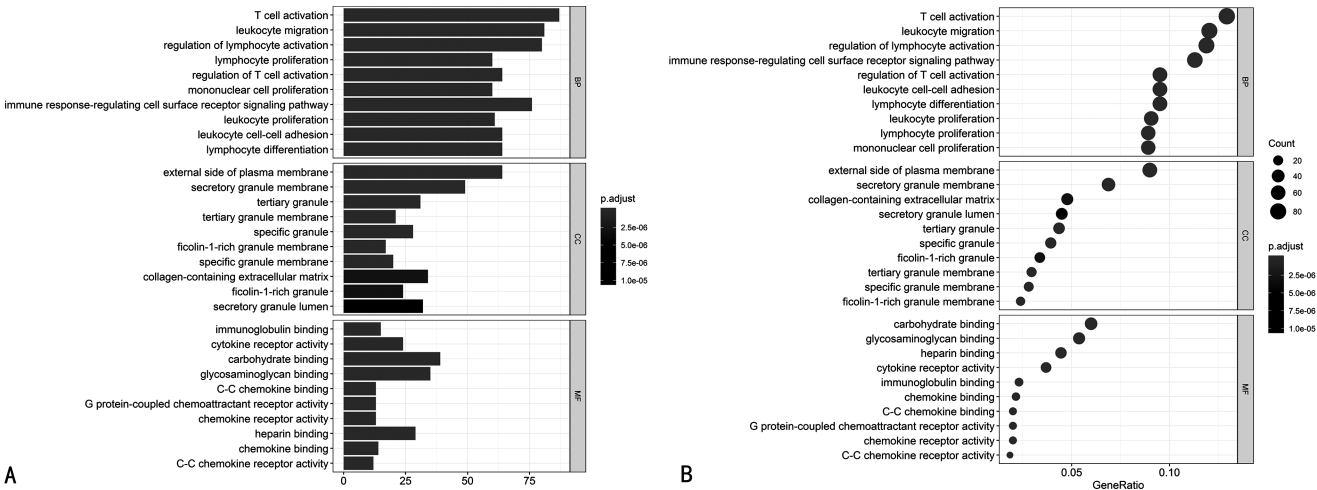
2.3 差异表达基因筛选情况及其与各评分的关系 差异表达基因筛选结果显示, 基质评分组中有 983 个上调表达基因, 免疫评分组中有 234 个上调表达基因, 二者综合后有 605 个上调表达基因; 基质评分组中有 92 个下调表达基因, 免疫评分组中有 173 个下调表达基因, 二者综合后有 142 个下调表达基因。通过免疫评分、基质评分与差异表达基因的热图分析差异表达基因的表达趋向性与评分之间的关系, 结果显示, 上调表达基因分别与基质评分、免疫评分具有显著相关性($P<0.05$)。

2.4 差异表达基因在胃癌中的作用 GO 富集分析结果显示, 在胃癌肿瘤微环境中, 差异表达基因在 T 细胞激活、白细胞迁移、调节淋巴细胞活化、免疫应答调节细胞表面受体信号通路等生物学功能方面富集更多, 其在胃癌肿瘤免疫中发挥重要作用; 在细胞成分中, 质膜外侧成分所占比例较大, 其余成分所占比

例均较小;在分子功能方面,碳水化合物结合、糖胺聚糖结合、趋化因子结合等功能富集差异表达基因较多。上述成分多为胃癌肿瘤微环境中基质组成成分,说明差异表达基因与胃癌肿瘤微环境中基质形成有较大联系,即这些差异表达基因可能参与了胃癌的侵袭转移过程。见图 2。

2.5 关键基因分析 PPI 网络分析显示,333 个基因

间可能存在相互关系,其中 CXCR4($P = 0.002$)、NPY1R($P = 0.002$)、BPI($P = 0.019$)、MCEMP1($P = 0.009$)、OLR1($P = 0.041$)、RETN($P = 0.045$)表达水平越高,胃癌患者生存时间越短。见图 3、4。推测基质细胞与免疫细胞水平与胃癌预后存在一定关系。因此,上述基因可用于评价胃癌预后。



注:A. 差异表达基因分级数量;B. 差异表达基因富集比率。

图 2 差异表达基因富集情况

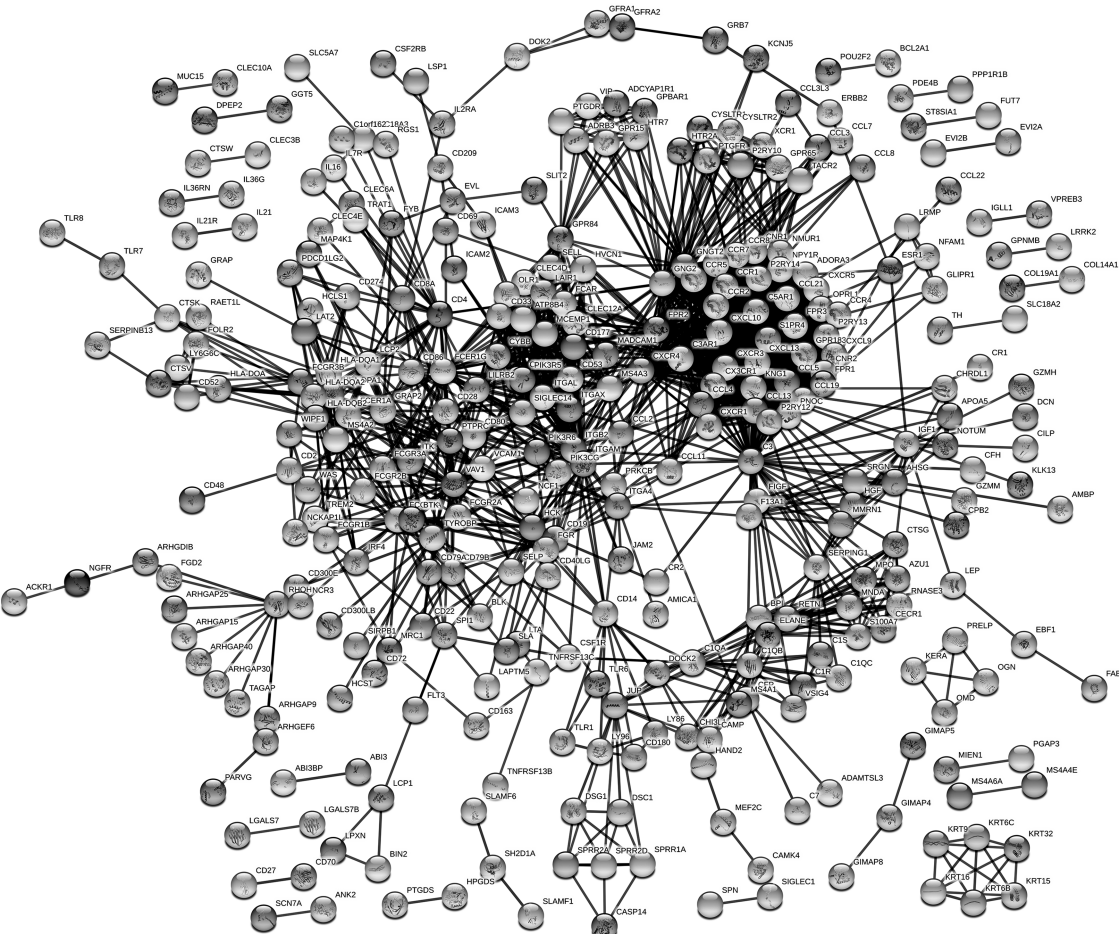


图 3 差异表达基因与胃癌的相关性

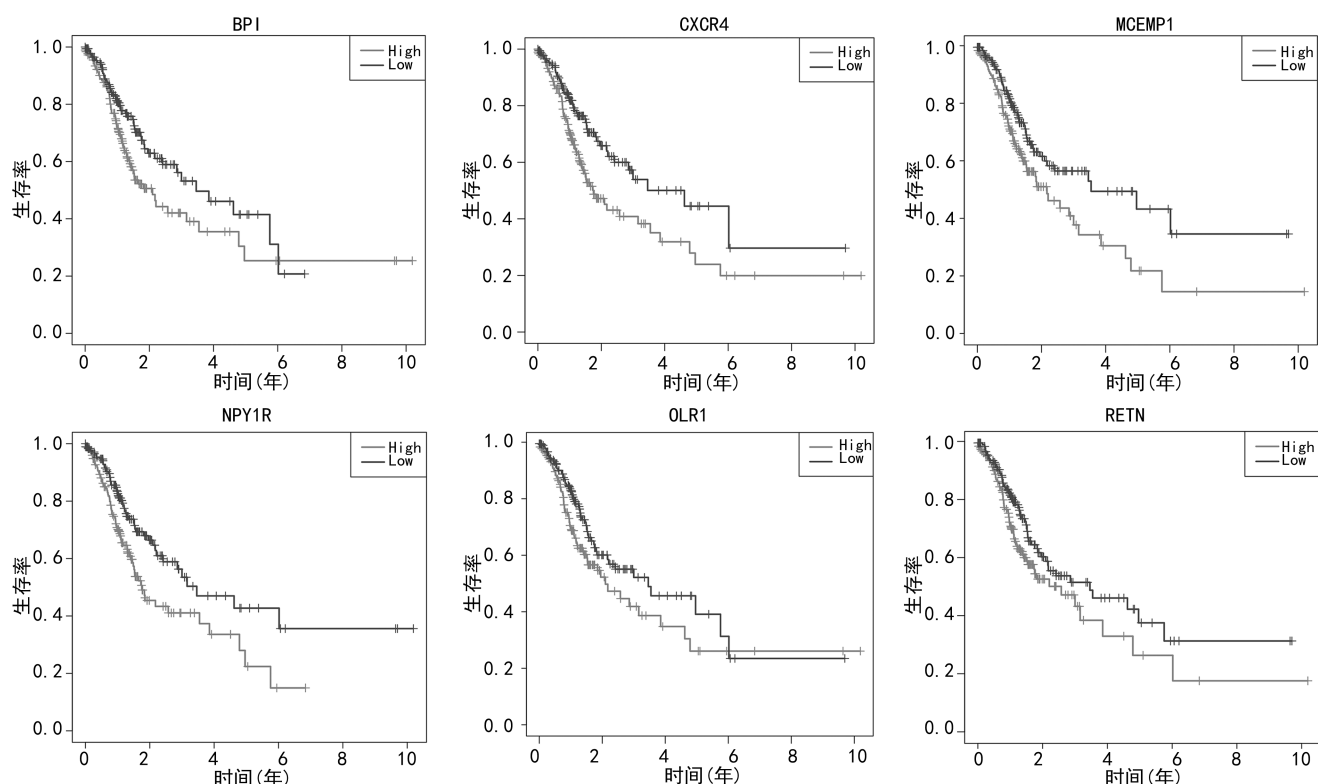


图 4 关键差异表达基因与胃癌患者生存关系

3 讨 论

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,主要起源于胃黏膜上皮,其早期无明显症状、检出率较低、转移迅速、预后相对较差。目前,胃癌主要的治疗手段为手术、放疗及化疗,但效果并不理想。肿瘤微环境的发现说明肿瘤并不是孤立的单个肿块,而是一个由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞、细胞因子等共同组成的复杂系统,具有组织缺氧、酸中毒、间质高压等一系列特点^[7-8]。在胃癌进展的不同阶段,其肿瘤微环境中的基质细胞行为模式在受到肿瘤细胞的影响和修饰的同时,激活的基质细胞通过产生趋化因子、生长因子和基质降解酶以促进血管生成和基底膜破坏,使肿瘤的侵袭能力增强,从而促进肿瘤细胞的转移和扩散。如肿瘤相关成纤维细胞可通过产生和分泌各种趋化因子促进上皮间充质转化,增强肿瘤生成、增殖、侵袭和转移能力^[9-10]。

本研究基于 TCGA 数据库对胃癌肿瘤微环境进行分析时发现,基质评分越高,即基质细胞水平越高时,胃癌的分化越差、恶性程度越高,预后也越差。其中,基质评分占主导地位,可以说明基质细胞在肿瘤发生、发展中发挥着重要作用。GO 富集分析结果显示,质膜外侧成分所占比例较大,且碳水化合物结合、糖胺聚糖结合、趋化因子结合等功能富集差异表达基因较多。上述成分多为胃癌肿瘤微环境中基质组成成分,说明差异表达基因与胃癌肿瘤微环境中基质形成有很大联系,即这些差异表达基因可能参与胃癌的

侵袭转移过程。近年来,学者提出了“癌症免疫编辑”的概念,其包括 3 个动态阶段:清除、平衡和逃逸。肿瘤免疫逃逸是肿瘤侵袭与转移过程中的一个重要环节,是引起胃癌难以治愈和复发的关键原因^[11]。PEI-NADO 等^[12]的研究发现,机体的免疫监视功能若发生异常,胃癌的免疫逃逸和恶变速度会大大加快。GO 富集分析结果表明,在胃癌肿瘤微环境中,差异表达基因在 T 细胞激活、白细胞迁移、调节淋巴细胞活化表面受体信号通路等生物学功能方面富集更多,说明其在胃癌肿瘤免疫中发挥着不可或缺的重要作用。

PPI 网络分析可从生物化学、信号转导和遗传网络的角度研究蛋白质分子之间的相关性^[13]。本研究对筛选的差异表达基因进行 PPI 网络分析时发现了 CXCR4、NPY1R、MCEMP1、OLR1、RETN 等多个基因。这些基因在胃癌的发生、发展中起到了一定作用。CXCR 亚家族成员 CXCR4 可通过 CXCR4/CXCL12 信号通路促进肿瘤细胞的生长^[14]。一项 meta 分析显示,CXCR4 可作为胃肠道癌的生物标志物,可及时有效地判断胃肠道癌患者预后^[15]。NPY1R 在肝癌细胞中通过参与抑制细胞增殖的蛋白激酶信号通路从而抑制细胞增殖,而 Janus 激酶/信号转导和转录激活子信号通路是近年来发现的一条由细胞因子刺激的信号转导通路^[16],其参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等许多重要的生物学过程。本研究结果显示,NPY1R 在胃癌中可能也存在相类似的作用。有研究报道,NPY1R 基因对胃泌素或胃酸的分泌起

抑制作用,然而由于胃泌素和胃酸在胃肠道细胞分化和癌变中起重要作用, NPY1R 基因启动子的甲基化会导致胃肠激素受体功能丧失,进而可能导致胃癌的发生,因此 NPY1R 可作为潜在的诊断或预后的生物标志物^[17]。MCEMP1 在胃癌组织中的表达水平较高,并与胃癌预后不良之间存在密切关系。MCEMP1 参与了免疫、炎症和代谢的相关途径,且 MCEMP1 mRNA 的表达与多种免疫细胞的免疫浸润有关;MCEMP1 可通过调节上皮-间质转化相关蛋白的表达进而影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[18]。以上研究为 MCEMP1 成为胃癌预后的潜在标志物提供了有力依据。OLR1 基因编码的 OLR1 是凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体,属于 c 型凝集素超家族,通过与循环腺苷酸信号通路调控编码的蛋白质结合,内化和降解氧化的低密度脂蛋白,该蛋白可能参与了 Fas 诱导的细胞凋亡的调控,发挥清道夫受体的作用^[19]。此外有相关研究表明,OLR1 基因可作为胃腺癌独立的预后标志物和新的治疗靶点,其提示了功能失调性炎症反应的 OLR1 基因表达谱可能与不良预后相关^[20]。RETN 已被确定为炎症反应中的重要参与者,并在炎症相关癌症中成为中介,其可以激活胃癌细胞的 Toll 样受体 4、p38 丝裂原活化蛋白激酶和核转录因子- κ B 信号通路并诱导基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)的上调,而 SDF-1 参与了胃癌的发生、发展,会刺激血管生成并促进肿瘤细胞向远处器官转移,因此 RETN 可能在胃癌的进展中发挥着新的作用^[21]。另有研究报道,RETN 和内脂素可协同增加胃癌细胞的增殖并增强端粒酶基因的表达,胃癌组织中的这 2 种激素可通过增强端粒酶作为癌基因的表达来协同加速癌细胞的生长^[22],这也进一步证实了 RETN 在胃癌中具有不可忽视的作用。但是以上基因在胃癌肿瘤微环境中的具体作用机制暂不明确,这可能也是目前免疫检查点抑制剂在胃癌患者中的效果尚未达到理想预期的原因之一,未来还需要进一步深入研究探讨。

综上所述,差异表达基因在胃癌肿瘤免疫中发挥着不可或缺的重要作用,其中 BPI、CXCR4、MCEMP1、NPY1R、OLR1、RETN 基因高表达是胃癌预后的不良因素。

参考文献

- [1] CAO M, LI H, SUN D, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. Cancer Commun, 2020, 40(5): 205-210.
- [2] DAS M, LAW S. Role of tumor microenvironment in cancer stem cell chemoresistance and recurrence[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 103:115-124.
- [3] GUO S, DENG C X. Effect of stromal cells in tumor microenvironment on metastasis initiation[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(14): 2083-2093.
- [4] YUAN Y, JIANG Y C, SUN C K, et al. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical application[J]. Oncol Rep, 2016, 35(5): 2499-2515.
- [5] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1): 147-176.
- [6] COSTA-SILVA J, DOMINGUES D, LOPES F M. RNA-seq differential expression analysis: An extended review and a software tool[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0190152.
- [7] ARNETH B. Tumor microenvironment[J]. Medicina(Kaunas), 2019, 56(1): 15.
- [8] XIONG F, ZHU K, DENG S, et al. AFAP1-AS1: A rising star among oncogenic long non-coding RNAs[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(10): 1602-1611.
- [9] DZOBO K, DANDARA C. Broadening drug design and targets to tumor microenvironment? Cancer-associated fibroblast marker expression in cancers and relevance for survival outcomes[J]. OMICS, 2020, 24(6): 340-351.
- [10] DOURADO M R, GUERRA E N S, SALO T, et al. Prognostic value of the immunohistochemical detection of cancer-associated fibroblasts in oral cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(5): 443-453.
- [11] KANG B W, BAEK D W, KANG H, et al. novel therapeutic approaches for epstein-barr virus associated gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(8): 4003-4010.
- [12] PEINADO H, ZHANG H, MATEI I R, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(5): 302-317.
- [13] XU T, RUAN H, SONG Z, et al. Identification of CXCL13 as a potential biomarker in clear cell renal cell carcinoma via comprehensive bioinformatics analysis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118(23): 109-264.
- [14] IM K S, GRAEF A J, BREEN M, et al. Interac-

tions between CXCR4 and CXCL12 promote cell migration and invasion of canine hemangiosarcoma[J]. Vet Comp Oncol, 2017, 15 (2): 315-327.

- [15] JIANG Q, SUN Y, LIU X. CXCR4 as a prognostic biomarker in gastrointestinal cancer: A meta-analysis[J]. Biomarkers, 2019, 24 (6): 510-516.
- [16] LV X, ZHAO F, HUO X, et al. Neuropeptide Y1 receptor inhibits cell growth through inactivating mitogen-activated protein kinase signal pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. Med Oncol, 2016, 33(7):70.
- [17] KIM H J, KANG T W, HAAM K, et al. Whole genome MBD-seq and RRBS analyses reveal that hypermethylation of gastrointestinal hormone receptors is associated with gastric carcinogenesis[J]. Exp Mol Med, 2018, 50 (12): 1-14.
- [18] HUANG P, LIU Y, JIA B. The expression, prognostic value, and immunological correlation of MCEMP1 and its potential role in gastric cancer[J]. J Oncol, 2022, 2022:8167496.
- [19] WANG T, LIAN Y. The relationship between

fas and fas ligand gene polymorphism and pre-eclampsia risk[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (2): 20181901.

- [20] PASINI F S, ZILBERSTEIN B, SNITCOVSKY I, et al. A gene expression profile related to immune dampening in the tumor microenvironment is associated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(11):1453-1466.
- [21] HSIEH Y Y, SHEN C H, HUANG W S, et al. Resistin-induced stromal cell-derived factor-1 expression through Toll-like receptor 4 and activation of p38 MAPK/NF κ B signaling pathway in gastric cancer cells[J]. J Biomed Sci, 2014, 21(1):59.
- [22] MOHAMMADI M, ZARGHAMI N, HEDAYATI M, et al. Synergistic effects of resistin and visfatin as adipocyte derived hormones on telomerase gene expression in AGS gastric cancer cell line[J]. Acta Med Iran, 2017, 55 (10):621-627.

(收稿日期:2022-01-24 修回日期:2023-01-10)

(上接第 2173 页)

参考文献

- [1] 徐晓玉. 中药药理与应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:68-70.
- [2] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:293-294.
- [3] 杨鲜, 祝慧凤, 王涛, 等. 重庆巫山等多地党参氨基酸及营养价值比较与分析[J]. 食品科学, 2014, 35(15):251-257.
- [4] 陈前锋, 林智斌, 陶则梯, 等. 庙宇产川党参挥发油稳定性的研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2014, 36(8):206-210.
- [5] 张俊卿. 潞党参脂溶性化学成分及其抗炎活性研究[D]. 山西:山西医科大学, 2020.
- [6] 顾永祚, 谢君, 张义正. 党参挥发油及脂溶性化学成分的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(9): 7-10.
- [7] 陈建伟, 李祥, 许益民, 等. 明党参挥发油的 GC-MS 初步分析[J]. 南京中医学院学报, 1992, 8 (4):223-263.
- [8] 杜清, 秦民坚, 吴刚. 明党参挥发油成分 GC-MS 指纹图谱[J]. 中成药, 2019, 41(8):1995-1998.

- [9] 李聪, 张红, 彭莉, 等. 党参中挥发性化学成分的研究[J]. 云南大学学报(自然科学版), 1993, 15 (增 2):86-90.
- [10] 叶雅沁, 李泳宁, 李小芬, 等. 响应面法优化南非叶总黄酮的超声提取工艺[J]. 贵州农业科学, 2020, 48(8):119-122.
- [11] 范强, 周先礼, 阿萍, 等. 脉花党参地上部分挥发油化学成分的研究[J]. 陕西农业科学, 2009, 55 (5):56-57.
- [12] 刘同举, 闵江, 李淑芬. 超临界 CO₂ 萃取党参中脂溶性成分的工艺研究[J]. 食品科学, 2010, 31 (14):145-147.
- [13] 杨荣平, 王宾豪, 励娜, 等. GC-MS 法分析大宁党参挥发油化学成分[J]. 中国实用医药, 2007, 30 (25):33-34.
- [14] 任桂林, 韩丽, 王小平, 等. 地龙低温超微粉碎特性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 6-9.
- [15] 陈敏, 李晓瑾, 姜林, 等. 新疆党参挥发油成分的研究[J]. 中草药, 2000, 31(4):16.

(收稿日期:2022-12-29 修回日期:2023-03-30)