

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.019

重组人血管内皮抑素用于骨肉瘤术后化疗的疗效及对 VEGF、PCNA、PTEN 的影响 *

高铜拴 于 哲 蔡 丹 谢 飞 王 健 张明华[△]

(空军军医大学第二附属唐都医院 骨科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:研究重组人血管内皮抑素用于骨肉瘤术后化疗的疗效及对血管内皮生长因子(VEGF)、增殖细胞核抗原(PCNA)、第10染色体丢失的磷酸酶(PTEN)的影响。**方法:**收集2014年3月至2016年3月我院的220例骨肉瘤患者,按抽签法分为实验组和对照组,每组各110例。对照组采用DIA化疗方案治疗,静脉滴注顺铂、异环磷酰胺、阿霉素。实验组在对照组基础上,采用重组人血管内皮抑素治疗,每次15mg静脉滴注。两组均治疗2个疗程。对比两组治疗疗效,肢体功能评价,VEGF、PTEN水平,PCNA阳性表达率,不良反应发生率。**结果:**实验组总有效率显著高于对照组[81.81%(90/110)vs65.45%(72/110)]($P<0.05$);实验组肢体功能优良率显著高于对照组[79.09%(87/110)vs63.63%(70/110)]($P<0.05$);两组PTEN水平较治疗后显著升高,但无差异($P>0.05$),两组VEGF水平较治疗后显著降低,且实验组低于对照组($P<0.05$);两组PCNA阳性表达率较治疗前显著降低,且实验组低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率无差异($P>0.05$)。**结论:**重组人血管内皮抑素在骨肉瘤术后化疗中的效果显著,可调节血管内皮细胞平衡,降低VEGF水平以及PCNA阳性表达率,减少细胞增殖,提高PTEN水平,增强抑制恶性肿瘤细胞作用。

关键词:重组人血管内皮抑素;骨肉瘤;术后化疗;肢体功能

中图分类号:R738 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)21-4091-04

Efficacy of Recombinant Human Endostatin in Postoperative Chemotherapy for Osteosarcoma and Its Effects on VEGF, PCNA, PTEN*

GAO Tong-shuan, YU Zhe, CAI Dan, XIE Fei, WANG Jian, ZHANG Ming-hua[△]

(Department of orthopedics, the Second Affiliated Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To study efficacy of recombinant human endostatin in postoperative chemotherapy for osteosarcoma and its effects on vascular endothelial growth factor (VEGF), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10 (PTEN). **Methods:** 220 patients of osteosarcoma who received therapy from March 2014 to March 2016 in our hospital were selected as research objects. According to the draw method divided into control group and experimental group, all the 110 cases. The control group was treated with DIA chemotherapy regimen, Intravenous infusion of cisplatin, ifosfamide, adriamycin. while the observation group was based on the control group, treated with endostatin, Intravenous infusion of 15mg each time. The two groups were treated for 2 courses. Then The curative effect, limb function evaluation, VEGF and PTEN levels, the positive rate of PCNA, the incidence of adverse reactions of two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group [81.81%(90/110)vs65.45%(72/110)] ($P<0.05$) ($P<0.05$); The excellent rate of limb function in the experimental group was significantly higher than that in the control group [79.09%(87/110)vs63.63%(70/110)] ($P<0.05$); The PTEN levels in the two groups were significantly higher than those before treatment, but no difference was found ($P>0.05$), The VEGF levels of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$); The positive rate of PCNA in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$); There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** rh-endostatin is well for osteosarcoma, which can adjust the balance of vascular endothelial cells, decrease the level of VEGF and the rate of PCNA positive expression, decrease the proliferation of cells, increase the level of PTEN, and inhibit the action of malignant tumor cells.

Key words: rh-endostatin; Osteosarcoma; Postoperative chemotherapy; Limb function

Chinese Library Classification (CLC): R738 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4091-04

* 基金项目:陕西省科技攻关项目(2008K1102)

作者简介:高铜拴(1979-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:主要从事骨肿瘤的诊断和治疗,
E-mail:cyh197611@163.com

[△] 通讯作者:张明华(1961-),男,副教授,副主任医师,研究方向:主要从事骨肿瘤外科的诊断和治疗

(收稿日期:2018-02-28 接受日期:2018-03-25)

前言

骨肉瘤是临床上常见的原发性骨性恶性肿瘤疾病,复发率和转移率较高,且大部分为高度恶性,降低了患者的生存率^[1]。临床表现为疼痛、肿块,随着病情的变化可出现关节活动受限和肌肉萎缩,还会出现全身不适、发热、贫血,严重的可至衰竭,对患者的身体健康及日常生活造成了严重的影响^[2]。临床认为^[3],骨肉瘤来源于原始骨样间充质细胞,以往多采用截肢术进行治疗,但大量学者认为^[4],即使行截肢术后仍会出现复发或转移,且预后极差。近年来提出化疗联合保肢手术为治疗新策略,能够显著提高治疗疗效以及患者的生存率。但目前临床上常采用的一线化疗药物通常具有一定的毒性,不良反应较多,可对患者的靶器官造成影响,因此,提高术后化疗疗效,改善预后是治疗的目的^[5]。抗血管生成是一种新型疗法,重组人血管内皮抑素是一种分子靶向治疗药物,具有抑制肿瘤生长、浸润、转移的作用,对正常血管内皮细胞无影响,可专一性抑制肿瘤组织,具有毒副作用小、针对性强的特点。近年来,国内外学者的不断研究发现^[6],血管内皮生长因子(VEGF)、PCNA、PTEN 的表达在该病的发生、发展中起着重要的作用,对其的评价可进一步了解疾病变化。本研究旨在探讨重组人血管内皮抑素在骨肉瘤术后化疗的疗效及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月我院骨肉瘤患者 220 例,均符合骨肉瘤诊断标准^[7]。纳入经病理学检查未发现远处转移;生存时间>1 年;心肺肝肾功能正常者;具有自愿保肢意识;无其他肿瘤疾病;无造血功能异常;无化疗禁忌症;排除哺乳期或妊娠期;无法完成既定化疗方案者;依从性差者;患有精神疾病;本研究家属及患者均签署知情同意书,并且经我院伦理委员会许可,按照抽签法分组。对照组 60 例男性,50 例女性,年龄 30~60 岁,平均(37.19±4.18)岁,肿瘤部位:20 例尺骨,28 例腓骨,32 例胫骨,30 例股骨;Enneking 分期:43 例 II A 期,51 例 II B 期,16 例 III 期;实验组 58 例男,52 例女,年龄 29~60 岁,平均(36.93±4.09)岁,肿瘤部位:22 例尺骨,27 例腓骨,32 例胫骨,29 例股骨;Enneking 分期:41 例 II A 期,52 例 II B 期,17 例 III 期;比较两组性别等无差异(P>0.05),存在可比性。

1.2 方法

两组患者术后均采用新辅助化疗 DIA 方案治疗,顺铂(规格:100 mg·m²;生产厂家:云南个旧生物药业有限公司;批号:20131209)每次 120 mg·m²,于 4~6 小时内静脉滴注,治疗时间为一周,异环磷酰胺(规格:2.0 g·m²;生产厂家:哈尔滨三联药业有限公司哈尔滨三联药业有限公司;批号:20140103)每次 2.0 g·m²,连续使用 5 天,阿霉素(规格:30 mg·m²;生产厂家:武汉大华伟业医药化工有限公司;批号:20131204)每次 30 mg·m²,连续使用 3 天。实验组在此基础上,采用恩度(规格:15 mg;生产厂家:山东先声麦得津生物制药有限公司;批号:20131230)治疗,每次 15 mg 进行静脉滴注,治疗时间为 2 周。在此期间进行对症治疗,化疗后给予集落细胞刺激因子进行皮下注射。两组均治疗 2 个疗程,疗程之间间隔 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 肢体功能评价 依据 Enneking 肢体肌肉骨骼系统肿瘤外科治疗重建术后功能评定,分值为 0~30 分,分数越高表示患者肢体功能越好。

1.3.2 指标检测 分别采集治疗前后患者的静脉血,离心分离血清等待检测,且采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(VEGF)、第 10 染色体丢失的磷酸酶(PTEN)水平,VEGF 试剂盒:武汉博士德生物工程有限公司;PTEN 试剂盒:广州纳特生物科技有限公司。于治疗前后采用免疫组织化学 S-P 法对增殖细胞核抗原(PCNA)阳性表达率检测,细胞核呈棕黄色为阳性,试剂盒:福州迈新公司。

1.3.3 疗效评定标准 采用 WHO 标准进行评定,病灶完全消失且维持一个月以上为完全缓解;病灶体积缩小一半为部分缓解;病灶体积缩小 25%~50%为稳定^[8]。病灶未缩小或增大为进展。总有效率=完全缓解+部分缓解。

1.3.4 不良反应 对患者心电图、肝肾功能、血尿常规等进行定期检测,并记录不良反应。

1.4 统计学分析

选择 SPSS18.0 软件包进行数据统计,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验,计数资料用[(例)%]表示,用 χ^2 检验比较,P<0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗效情况对比

实验组总有效率为 81.81%,对照组总有效率为 65.45%,结果为实验组显著高于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 两组治疗疗效情况对比[(例)%]

Table 1 Comparison of the therapeutic effect of two groups[(n)%]

Groups	CR	PR	SD	PD	RR
Experimental group(n=110)	50(45.45)	40(36.36)	11(10.00)	9(8.18)	90(81.81) [#]
Control group(n=110)	41(37.27)	31(28.18)	18(16.36)	20(18.18)	72(65.45)

Note: vs the control group, [#]P<0.05.

2.2 两组肢体功能评价对比

实验组优良率为 79.09%,对照组优良率为 63.63%,实验组显著高于对照组(P<0.05),见表 2。

2.3 两组 VEGF、PTEN 水平对比

两组患者治疗前 VEGF、PTEN 水平均无差异(P>0.05),治疗后,VEGF 水平均显著降低,PTEN 水平均升高,且实验组 VEGF 水平显著低于对照组(P<0.05),见表 3。

表 2 两组肢体功能评价对比($\bar{x} \pm s, \%$)Table 2 Comparison of the limb function evaluation of two groups($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	Excellent	Good	Can	Poor	Excellent rate
Experimental group(n=110)	63(57.27)	27(24.54)	13(11.81)	10(9.09)	87(79.09)#
Control group(n=110)	45(40.90)	25(22.72)	19(17.27)	21(19.09)	70(63.63)

Note: vs the control group, #P<0.05.

表 3 两组 VEGF、PTEN 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison levels of the VEGF, PTEN of two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups		VEGF(pg/mL)	PTEN(ng/mL)
Experimental group(n=110)	Before treatment	704.29 $\pm$ 103.72	13.08 $\pm$ 2.01
	After treatment	208.47 $\pm$ 50.25*#	23.29 $\pm$ 2.08*
Control group(n=110)	Before treatment	703.86 $\pm$ 104.08	12.83 $\pm$ 2.05
	After treatment	389.80 $\pm$ 69.93*	24.07 $\pm$ 3.09*

Note: vs before treatment, *P<0.05; vs the control group after treatment, #P<0.05.

2.4 两组 PCNA 阳性表达率对比

两组治疗前 PCNA 阳性表达率均无差异(P>0.05), 治疗

后, PCNA 阳性表达率均显著降低, 并且实验组降低程度更加显著(P<0.05), 见表 4。

表 4 两组 PCNA 阳性表达率对比($\bar{x} \pm s, \%$)Table 4 Comparison of the positive expression rate of PCNA of two groups($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups		PCNA
Experimental group(n=110)	Before treatment	103(93.63)
	After treatment	35(31.81)*#
Control group(n=110)	Before treatment	105(95.45)
	After treatment	52(47.27)*

Note: vs before treatment, *P<0.05; vs the control group, #P<0.05.

2.5 两组不良反应发生率对比

实验组不良反应发生率是 33.63%, 对照组不良反应发生

率是 37.27%, 两组无差异(P>0.05), 见表 5。

表 5 两组不良反应发生率对比[(例)%]

Table 5 Comparison of the Incidence of adverse reaction of two groups[(n)%]

Groups	Gastroin- testinal reaction	WBC decrease	Thrombocy- topenia	Peripheral nerve toxicity	Liver function	Renal function	Myelosup- pression	Fever	Total incidence
Experimen- tal group (n=110)	8(7.27)	4(3.63)	5(4.54)	5(4.54)	5(4.54)	3(2.72)	4(3.63)	3(2.72)	37(33.63)#
Control group (n=110)	9(8.18)	5(4.54)	6(5.45)	4(3.63)	5(4.54)	5(4.54)	3(2.72)	4(3.63)	41(37.27)

Note: vs the control group, #P<0.05.

3 讨论

骨肉瘤是影响人健康的一大重要疾病, 据统计, 好发于 10~20 岁的青少年, 但多发于成年人, 60 岁以上是发病的第二高峰期, 随着时间的变化以及社会老龄化的发展, 该病的发生率也逐年呈上升的趋势^[9]。基础研究表明^[10], 骨肉瘤常出现脑转移和肺转移, 给治疗增加了难度。随着医疗的不断发展, 积极联

合化疗治疗运用, 对治疗骨肉瘤具有一定的疗效, 但对于生存率未得到显著提高^[11]。DIA 方案是临床上常用的骨肉瘤化疗方案, 其中顺铂可对 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基进行作用, 抗癌作用较强; 异环磷酰胺可与 DNA 发挥细胞毒作用, 对肿瘤细胞具有杀伤性; 阿霉素是一种抗肿瘤抗生素, 具有抗癌作用, 对各生长周期的肿瘤均有杀伤作用^[12,13]。本研究显示, 两组患者采用 DIA 方案治疗后临床症状及肿瘤大小均得到改善。说明了 DIA 方

案对骨肉瘤具有一定的疗效。但大量研究表明^[14],该化疗方案无法进一步提高患者的生存率,这可能与部分患者早期已出现难以控制的肺转移有关,由于目前尚无有效的抗转移治疗标准。因此,寻找有效的治疗靶点以及减少肺转移,提高患者生存率具有重要的意义。

国内外研究表明^[15],恶性肿瘤的生成依赖于新生血管的生成,血管生成因子与抗血管生成因子之间的失衡是肿瘤血管生成的主要原因,这期间可涉及多种细胞增殖、凋亡等变化,而对其任一环节的干扰均可对肿瘤血管生成造成影响,抑制肿瘤生长转移。重组人血管内皮抑素是一种血管内皮抑制剂,可通过对血管内皮细胞迁移的抑制来影响肿瘤血管形成,可阻断给肿瘤细胞的营养供给,并抑制肿瘤的增殖、转移^[16]。近年来研究还发现^[17],重组人血管内皮抑素还可缓解病情进展,延长复发时间,降低复发率。本研究显示,采用联合重组人血管内皮抑素治疗的患者肢体功能、生存率以及总有效率显著高于采用单独DIA方案治疗的患者。说明了重组人血管内皮抑素能够提高治疗效果及患者生存率,有利于患者的预后。在Kubo T等^[18]作者的研究中也发现,在新辅助治疗中联合重组人血管内皮抑素治疗,明显的提高了无级别进展时间,缓解的病情的进展,减少了复发发生率。且本研究通过两组不良反应观察发现,两组不良反应总发生率无显著差异。说明了重组人血管内皮抑素不会增加不良反应发生,具有较高的安全性。

国内外研究表明^[19],血管生成与骨肉瘤的发生、发展存在密切的关系,新生血管的形成可促进肿瘤生长。VEGF是肿瘤血管形成中的关键因子,在人体的多个器官肿瘤中以异常高表达形式,参与肿瘤细胞的每个环节^[20]。VEGF可通过自分泌或旁分泌方式来对血管内皮细胞进行刺激,还可增加血管通透性,提供血管支持物,对癌细胞的浸润和转移起促进作用^[21]。在本研究中,两组患者治疗前VEGF水平均显著高于正常人,证实了其可促进血管生成,提高肿瘤的侵袭能力。而通过治疗后两组VEGF水平均较治疗前显著降低,但采用联合重组人血管内皮抑素治疗的患者VEGF水平更低。说明了联合重组人血管内皮抑素能够更进一步降低VEGF的水平,抑制血管形成,缓解病情发展。

基础研究表明^[22,23],PTEN是人体中的抑癌基因,若其出现缺失或失去活性,则可导致肿瘤细胞大量的增殖,其在细胞增殖、分化、凋亡中具有重要的作用,其水平的降低可使抑制恶性骨细胞转化能力降低,从而导致肿瘤发生。本研究显示,两组患者PTEN水平均显著低于正常人,说明了PTEN与骨肉瘤的发生存在明显的关系。在Aznab M等^[24]研究中也发现,PTEN在骨肉瘤组织中呈低表达。本研究显示,患者通过治疗PTEN水平均较治疗前显著升高,但两组均无差异,其具体的作用机理有待进一步阐明。PCNA存在于细胞核内,是临床上常用来检测细胞增殖水平的指标,其阳性高低表达情况与细胞增殖活性存在密切的关系^[25]。本研究显示,治疗前两组PCNA阳性表达均高于85%,说明了其具有反映骨肉瘤组织的增殖能力的作用。治疗后均显著阳性表达均显著降低,说明了化疗能够抑制细胞增殖,杀灭大量肿瘤细胞。且联合重组人血管内皮抑素治疗的患者降低程度更显著,说明了其可更进一步的促进细胞凋亡。

综上所述,重组人血管内皮抑素在骨肉瘤术后化疗中的效

果显著,可调节血管内皮细胞平衡,降低VEGF水平以及PCNA阳性表达率,减少细胞增殖,提高PTEN水平,增强抑制恶性肿瘤细胞作用。

参考文献(References)

- [1] Liang W, Wei X, Li Q, et al. MicroRNA-765 Enhances the Anti-Angiogenic Effect of CDDP via APE1 in Osteosarcoma [J]. J Cancer, 2017, 8(9): 1542-1551
- [2] Wu BQ, Cao Y, Bi ZG. Suppression of adriamycin resistance in osteosarcoma by blocking Wnt/ β -catenin signal pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(14): 3185-3192
- [3] Jia J, Yin P, Han G, et al. MicroRNA-300 decreases cell viability, inhibits migration and promotes apoptosis of osteosarcoma cells via downregulation of Twist1[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3613-3618
- [4] Zhang Z, Yu L, Dai G, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes chemoresistance by suppressing cisplatin-dependent apoptosis in osteosarcoma cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7070
- [5] Kimura Y, Tomihara K, Tachinami H, et al. Conventional osteosarcoma of the mandible successfully treated with radical surgery and adjuvant chemotherapy after responding poorly to neoadjuvant chemotherapy: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 210
- [6] Qi J, Ma L, Wang X, et al. Observation of significant biomarkers in osteosarcoma via integrating module-identification method with attract [J]. Cancer Biomark, 2017, 20(1): 87-93
- [7] Zou J, Zhang Y, Sun J, et al. Deoxyelephantopin Induces Reactive Oxygen Species-Mediated Apoptosis and Autophagy in Human Osteosarcoma Cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5): 1812-1821
- [8] Wang G, Cui T, Sun L, et al. Long noncoding RNA LeXis promotes osteosarcoma growth through upregulation of CTNNB1 expression [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7): 1577-1587
- [9] Gvozdenovic A, Boro A, Born W, et al. A bispecific antibody targeting IGF-IR and EGFR has tumor and metastasis suppressive activity in an orthotopic xenograft osteosarcoma mouse model [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7): 1435-1449
- [10] Hua Y, Jin Z, Zhou F, et al. The expression significance of serum MiR-21 in patients with osteosarcoma and its relationship with chemosensitivity [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (13): 2989-2994
- [11] Wang S, Zhang D, Han S, et al. Fibulin-3 promotes osteosarcoma invasion and metastasis by inducing epithelial to mesenchymal transition and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6215
- [12] Zeng SX, Cai QC, Guo CH, et al. High expression of TRIM29 (ATDC) contributes to poor prognosis and tumor metastasis by inducing epithelial mesenchymal transition in osteosarcoma[J]. Oncol Rep, 2017, 38(3): 1645-1654
- [13] Zhang HQ, Li MH, Wang Z, et al. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in osteosarcoma using immunofluorescence combined with in situ hybridization [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2017, 39(7): 485-489
- [14] Tao H, Chen F, Liu H, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway activation reverses gemcitabine resistance by attenuating Beclin1-mediated autophagy in the MG63 human osteosarcoma cell line [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1701-1706

(下转第 4064 页)

- Pathological, 2016, 05(36): 675-680
- [8] 刘子豪,杨同昕,徐志鹏,等.长链非编码 RNA BANCR 在食管鳞癌中的表达及对细胞增殖和侵袭能力的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 24(16): 4622-4627
- Liu Zi-hao, Yang Tong-xin, Xu Zhi-peng, et al. Expression of long non-coding RNA baner in esophageal squamous cell carcinoma and its effect on cell proliferation and invasiveness [J]. Advances in modern Biomedical sciences, 2016, 24(16): 4622-4627
- [9] Xu C, He T, Li Z, et al. Regulation of HOXA11-AS/miR-214-3p/EZH2 axis on the growth, migration and invasion of glioma cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1504-1513
- [10] 袁凡恩,陈谦学.胶质瘤干细胞的研究进展[J].中国临床神经外科杂志, 2016, 08(21): 508-511
- Yuan Fan-en, Chen Lian-xue. Research progress of glioma stem cells [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2016, 08(21): 508-511
- [11] 高梦如,魏小丽,顾康生.长链非编码 RNA 在肿瘤耐药中的作用[J].中国药理学通报, 2017, 12(33): 1641-1645
- Gao Meng-ru, Wei Xiao-li, Gu Kang-sheng. The role of long non-coding RNA in drug resistance of cancer[J]. China Pharmacology Bulletin, 2017, 12(33): 1641-1645
- [12] 高逸冰,程文,高建平.长链非编码 RNA 与肿瘤的研究进展[J].中国老年学杂志, 2015, 07(35):1986-1989
- Gao Yi-bing, Cheng Wen, Gao Jian-ping. Research progress of long non-coding RNA and tumor [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 07(35): 1986-1989
- [13] Li W, Zhao W, Lu Z, et al. Long non-coding RNA GAS5 promotes proliferation, migration and invasion by regulation of miR-301a in esophageal cancer[J]. Oncol Res, 2018[Epub ahead of print]
- [14] Hu H, Wang Y, Ding X, et al. Long non-coding RNA XLOC_000647 suppresses progression of pancreatic cancer and decreases epithelial-mesenchymal transition-induced cell invasion by down-regulating NLRP3[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 18
- [15] Chen J, Zhu J. Elevated Expression Levels of Long Non-Coding RNA, Loc554202, Are Predictive of Poor Prognosis in Cervical Cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 243(3): 165-172
- [16] Lai Y, Xu P, Liu J, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA MLLT4 antisense RNA 1 is a potential biomarker and an indicator of a poor prognosis for gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 2629-2634
- [17] Richards E J, Permuth-Wey J, Li Y, et al. A functional variant in HOXA11-AS, a novel long non-coding RNA, inhibits the oncogenic phenotype of epithelial ovarian cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34745-34757
- [18] Yu J, Hong J F, Kang J, et al. Promotion of LncRNA HOXA11-AS on the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating the expression of LATS1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15): 3402-3411
- [19] Cui Y, Yi L, Zhao J Z, et al. Long Noncoding RNA HOXA11-AS Functions as miRNA Sponge to Promote the Glioma Tumorigenesis Through Targeting miR-140-5p [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(10): 822-828
- (上接第 4094 页)
- [15] Liu K, Hou Y, Liu Y, et al. LncRNA SNHG15 contributes to proliferation, invasion and autophagy in osteosarcoma cells by sponging miR-141[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 46
- [16] Naujokat H, Gü lses A, Wiltfang J, et al. Effects of degradable osteosynthesis plates of MgYREZr alloy on cell function of human osteoblasts, fibroblasts and osteosarcoma cells [J]. J Mater Sci Mater Med, 2017, 28(8): 126
- [17] Lee YH, Yang HW, Yang LC, et al. DHFR and MDR1 upregulation is associated with chemoresistance in osteosarcoma stem-like cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 171-179
- [18] Kubo T, Furuta T, Johan MP, et al. Value of diffusion-weighted imaging for evaluating chemotherapy response in osteosarcoma: A meta-analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7(1): 88-92
- [19] Li GL, Wu YX, Li YM, et al. High expression of long non-coding RNA XIST in osteosarcoma is associated with cell proliferation and poor prognosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12): 2829-2834
- [20] Sahin Y, Altan Z, Arman K, et al. Inhibition of miR-664a interferes with the migration of osteosarcoma cells via modulation of MEG3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(3): 1100-1105
- [21] Gieger TL, Nettifee-Osborne J, Hallman B, et al. The impact of carboplatin and toceranib phosphate on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and survival in canine osteosarcoma [J]. Can J Vet Res, 2017, 81(3): 199-205
- [22] Pridgeon MG, Grohar PJ, Steensma MR, et al. Wnt Signaling in Ewing Sarcoma, Osteosarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(4): 239-246
- [23] Liu Y, Zhang F, Zhang Z, et al. High expression levels of Cyr61 and VEGF are associated with poor prognosis in osteosarcoma [J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(8): 895-899
- [24] Aznab M, Hematti M. Evaluation of clinical process in osteosarcoma patients treated with chemotherapy including cisplatin, adriamycin, ifosfamide, and etoposide and determination of the treatment sequels in a long-term 11-year follow-up [J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(2): 291-296
- [25] Lu YC, Chou CT, Liang WZ, et al. Effect of Methoxsalen on Ca²⁺ Homeostasis and Viability in Human Osteosarcoma Cells [J]. Chin J Physiol, 2017, 60(3): 174-182