

3 讨论

冠心病的高危因素有:高血压、高脂血症、体重超重、糖尿病等。血脂升高在冠心病的发病过程中扮演着重要角色,血清脂质代谢异常可引起血管炎症血管内反应、内皮损伤,斑块形成,血小板激活,导致冠状动脉粥样硬化。现有治疗方案中推荐常规应用降脂药,控制血脂,稳定斑块。控制血清中 TC、TG、LDL-C 水平及升高 HDL-C 水平可有效控制冠心病发展,降低致死率、致残率,研究表明,LDL-C 水平升高是心血管疾病重要危险因素之一,HDL-C 水平升高可降低冠心病发生率^[4]。研究发现,冠心病心绞痛发病机制与冠状动脉内皮功能紊乱、血液流变学异常有关^[5]。因此,改善冠心病心绞痛患者的临床症状,改善其血液循环,纠正其冠状动脉内皮功能对减少猝死、心肌梗死等危险事件具有重要作用。因此,使用他汀类药物控制血脂水平是冠心病的基础治疗措施。

有学者认为他汀类药物在降低冠心病患者血浆胆固醇水平的同时可以降低炎症因子的表达水平,在降脂作用之时患者受到额外的益处。辛伐他汀是他汀类调脂药物,是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可有效抑制内源性胆固醇合成,调节血脂,减少炎症指标,稳定斑块,该药物能够在胆固醇合成过程中发挥限速作用,可促进加羟戊酸的合成^[6]。同时他汀类药物还可通过增强血管舒张功能,提升心肌血流供给量。辛伐他汀在抑制胆固醇合成限速酶作用方面具有强效,不仅如此还具有抗炎和抗氧化的作用。本研究结果中,实验组患者治疗后的 ET、TXB2 水平明显低于对照组 ($P < 0.$

05)。结果说明,辛伐他汀治疗可有效降低患者的 ET、TXB2 水平,抑制血小板聚集,改善冠状动脉内皮细胞功能,改善患者心功能。表 2 中,实验组患者治疗后的全血黏度、血浆黏度、红细胞积压、纤维蛋白原水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结果提示,辛伐他汀治疗可有效改善患者的血液流变学,降低患者的血液粘度,抑制血小板聚集,抑制血栓形成。

综上所述,辛伐他汀治疗可有效改善冠心病心绞痛患者的血管内皮功能及血液流变学指标,疗效确切,值得推荐。

【参考文献】

- [1] 蔡思敏.阿托伐他汀与辛伐他汀治疗冠心病合并高脂血症患者的临床疗效对比分析[J].医学理论与实践,2018,31(20):3036-3038.
- [2] 徐春芳.阿托伐他汀与辛伐他汀对冠心病患者血脂、心绞痛发作及疼痛的影响[J].医疗装备,2018,31(19):114-115.
- [3] 祝志超.阿托伐他汀与辛伐他汀治疗冠心病的临床效果和安全性比较[J].基层医学论坛,2019,23(8):1105-1106.
- [4] 秦现彩.不稳定型心绞痛给予辛伐他汀联合氯吡格雷治疗的价值分析[J].临床研究,2018,26(09):115-116.
- [5] 陈元椿.美托洛尔联合辛伐他汀对冠心病心绞痛的治疗效果及对心功能、内皮功能与血脂水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(15):2208-2211.
- [6] 陈玲.辛伐他汀的药理作用及临床应用效果观察[J].中国医药指南,2019,17(8):33-34.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0571-06

葫芦素 D 通过下调 GATA6 表达抑制 SGC-7901 胃癌细胞增殖迁移的作用机制研究

冯晓波, 李敏虹, 尚精娟, 周颖

(上海市第七人民医院胃肠疾病诊疗部, 上海 200136)

【摘要】目的:探讨葫芦素 D 通过下调 GATA 转录因子 6(GATA6)表达抑制 SGC-7901 胃癌细胞增殖、迁移的作用机制。**方法:**体外培养 SGC-7901 细胞,用 MTT 法检测葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞抑制率并确定葫芦素 D 的干预剂量,将细胞分为对照组、顺铂组、葫芦素 D 低、中、高剂量组。对照组不进行处理,顺铂组给予终浓度为 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 的顺铂,葫芦素 D 低、中、高剂量组分别给予终浓度为 2.0、4.0、8.0 $\mu\text{mol/L}$ 的葫芦素 D,继续培养 48h 后进行检测 SGC-7901 细胞迁移能力、SGC-7901 细胞中 miRNA-143 和 GATA6 mRNA 表达水平及细胞凋亡和细胞周期情况测定。**结果:**随着葫芦素 D 剂量增加,SGC-7901 细胞抑制率增加 ($P < 0.05$)。在葫芦素剂量为 8.0 $\mu\text{mol/L}$ 时,抑制率为 53.07%,故选 8.

【基金项目】上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划,(编号:PWRd2016-12)

【通讯作者】周颖

0 μ mol/L 作为最高干预剂量,并设 2.0 μ mol/L 和 4.0 μ mol/L 两个剂量。与对照组比较,顺铂组 SGC-7901 细胞迁移能力、GATA6 mRNA 相对表达量和 G0/G1 期细胞比例降低,miRNA-143 mRNA 的相对表达量、细胞凋亡率和 S 期细胞比例增加($P<0.05$);给予葫芦素 D 处理后,SGC-7901 细胞迁移能力、GATA6 mRNA 相对表达量和 G0/G1 期细胞比例降低,miRNA-143 mRNA 的相对表达量、细胞凋亡率和 S 期细胞比例增加,且呈剂量依赖性($P<0.05$),但效果不如顺铂组。**结论:**葫芦素 D 能抑制 SGC-7901 胃癌细胞增殖和迁移,具有一定的抗癌活性,其机制可能与葫芦素 D 通过下调 GATA6 表达有关。

【关键词】 葫芦素 D; GATA6; SGC-7901 胃癌细胞; 细胞增殖; 细胞迁移

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.011

The Mechanism of Cucurbitacin D inhibits Proliferation and Migration of SGC-7901 Gastric Cancer Cells by Down-regulating GATA6 Expression

FENG Xiaobo, LI Minhong, SHANG Jingjuan, et al

(Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200136, China)

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism of cucurbitacin D inhibits proliferation and migration of SGC-7901 gastric cancer cells by down-regulating GATA6 expression. **Methods:** SGC-7901 cells were cultured in vitro. The inhibition rate of cucurbitacin D on SGC-7901 cells was detected by MTT method and the intervention dose of cucurbitacin D was determined. The cells were divided into control group, cisplatin group, cucurbitacin D low, medium and high dose groups. The control group was not treated. The cisplatin group was given cisplatin with a final concentration of 10.0 μ mol/L. The low, medium and high dose groups were given cucurbitacin D with the final concentration of 2.0, 4.0, 8.0 μ mol/L, respectively. The migration ability of SGC-7901 cells, the expression level of mi-R143 and GATA6 in SGC-7901 cells and the apoptosis and cell cycle were detected after 48 hours of culture. **Results:** With the increase of cucurbitacin D dose, the inhibition rate of SGC-7901 cells was significantly increased ($P<0.05$). When the dose of cucurbitacin was 8.0 μ mol/L, the inhibition rate was 53.07%. Therefore, 8.0 μ mol/L was chosen as the highest intervention dose, and 2.0 μ mol/L and 4.0 μ mol/L were set as two doses. Compared with the control group, the migration ability of SGC-7901 cells, the relative expression of GATA6 mRNA, and the proportion of G0 / G1 cells in the cisplatin group were significantly decreased, and the relative expression of miRNA-143 mRNA, the apoptosis rate, and the proportion of S-phase cells significantly increased ($P<0.05$). After treatment with cucurbitin D, the migration ability of SGC-7901 cells, the relative expression of GATA6 mRNA, and the ratio of G0 / G1 cells were significantly decreased, and the relative expression of miRNA-143 mRNA, the rate of apoptosis, and the proportion of S cells significantly increased with dose-dependent ($P<0.05$), but the effect was not as good as the cisplatin group ($P<0.05$). **Conclusion:** Cucurbitacin D can inhibit the proliferation and migration of SGC-7901 gastric cancer cells, and has certain anti-cancer activity. The mechanism may be related to the down-regulation of GATA6 expression by cucurbitacin D.

【Key words】 Cucurbitacin D; GATA6; SGC-7901 gastric cancer cell; Cell proliferation; Cell migration

胃癌细胞的增殖和转移是导致患者死亡的主要原因。虽然化疗和手术方面已经取得了一些进展,由于大多数患者被诊断为晚期疾病阶段,其预后中位数总体生存时间 ≤ 12 个月^[1]。因此,研究者致力于开发新的药物和研究其机制,以提高胃癌的诊疗水平。胃癌的分子机制复杂,涉及遗传因素与环境因素的相互作用。在这些机制中,GATA 转录因子 6(GATA6)可能

是治疗人类癌症的新分子靶点。GATA6 是 GATA 家族成员之一,表达于肺、胰腺、胃肠道等内胚层组织和心脏等中胚层组织,通过与组织内的(A/T)GATA(A/G)序列结合,调控组织中各种分化基因的表达^[2]。除了分化,GATA6 还与细胞增殖、细胞存活和各种细胞类型的肿瘤转化有关^[3]。研究表明,GATA6 在包括胃癌在内的多种癌症中过度表达;同时,GATA6 的活性

升高通过促进细胞增殖、细胞周期进程和细胞迁移而促进肿瘤的发生和发展^[4]。葫芦素是一类四环三萜类化合物,根据结构的不同分为葫芦素A到T 17个亚型,具有抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用。其中葫芦素B、D、E、I具有显著的抗瘤作用,可以抑制肿瘤细胞的生长。然而,葫芦素D抗肿瘤的作用机制研究较少。本研究用不同浓度葫芦素D干预SGC-7901胃癌细胞,观察增殖和迁移情况,并检测GATA6的水平,探讨葫芦素D治疗胃癌的作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器:SGC-7901胃癌细胞(批号:CK-0143,中国科学院典型培养物保藏中心昆明细胞库);葫芦素D(批号:3877-86-9,纯度 $\geq 98\%$,成都麦德生科技有限公司);顺铂(纯度99.99%,批号:P4394,美国sigma公司);胎牛血清(批号:TBD21HY,美国Gibco公司);RPMI-1640培养基、二甲基亚砷(DMSO)(批号:PM150210B、PM170319R,天津润泰科技发展有限公司);四噻唑蓝(Methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)(批号:M4016-5,美国Amresco公司);细胞凋亡检测试剂盒和细胞周期检测试剂盒(批号:CA1020、CA1047,美国BD公司);Trizol Reagent RNA提取试剂盒(批号:DP325,美国Invitrogen公司);PrimeScript RT reagent Kit Perfect Real Time RNA反转录试剂盒、UltraSYBR One Step RNA PCR Kit 荧光定量PCR试剂盒(批号:RR047A、TK08045,宝生物工程大连有限公司);C170型二氧化碳细胞培养箱(德国Binder公司);3-18K型高速低温离心机(德国SIGMA公司);奥林巴斯CX43型显微镜(日本OLYMPUS公司);NanoDrop2000c型蛋白核酸检测仪(美国Thermo公司);7500Fast型实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司);FACSCanto II型流式细胞仪(美国BD公司)。

1.2 细胞培养及实验分组:用含胎牛血清(10%)的RPMI-1640培养液在37℃、5% CO₂条件下培养SGC-7901细胞,选择对数生长期细胞进行实验。根据MTT法,以 5×10^3 /孔接种于96孔板中,200 μ L/孔,用不同浓度葫芦素D(0、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0 μ mol/L)培养48h后加入MTT(50 μ L/孔),继续培养4h,离心弃上清,加入DMSO(200 μ L/孔),振荡,用酶标仪在450nm处测定吸光度值(OD值),计算细胞抑制率,细胞抑制率=(对照组OD值-处理组OD值)/对照组OD值 $\times 100\%$ 。根据半数抑制率确定葫芦素D的干预剂量。实验分为对照组、顺铂组、葫芦素D低、中、高剂量组。对照组不进行处理,顺铂组给予终浓度为10.0 μ mol/L的顺铂,葫芦素D低、中、高剂量组分别给予

终浓度为2.0、4.0、8.0 μ mol/L的葫芦素D,继续培养48h后进行相关检测。

1.3 细胞划痕法检测SGC-7901细胞迁移能力:以 5×10^4 /孔接种于6孔板内,200 μ L/孔,待细胞贴壁后,用100 μ L灭菌枪头在单层细胞上呈“-”字划痕,用无血清的RPMI-1640培养基清洗3次,用不同剂量的葫芦素D干预48h,用显微镜下拍照,3-5个视野/孔,用图像分析仪测量划痕宽度,实验重复3次。

1.4 实时荧光定量PCR(RT-PCR)检测miRNA-143和GATA6 mRNA表达:以 5×10^4 /孔接种于6孔板内,200 μ L/孔,待细胞贴壁后,用不同剂量的葫芦素D干预48h,弃培养基,根据RNA提取试剂盒操作说明书进行总RNA提取,根据RNA反转录试剂盒说明合成cDNA,再根据荧光定量PCR试剂盒说明,制备20 μ l反应体系进行扩增,在CFX-96 PCR扩增仪中进行扩增。GATA6、微小RNA-143(miRNA-143)和U6引物由宝生物工程(大连)有限公司合成,GATA6上游引物为5'-CACACGCTGACAGTGCTGG-3',下游引物为5'-TACAGGGCGATACAAAGCAGGAGAA-3'; miRNA-143上游引物为5'-ACACTCGAGCTGGGGCTTCTCCTGGCTCTCC-3',下游引物为5'-TGGTGTGGTGAGTCTCG-3'; U6引物序列:上游引物为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为:5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3';反应条件为预变性95℃ 30s、变性95℃ 5s、60℃ 44s、40个循环,61℃时采集荧光,用实时荧光定量PCR仪检测对其表达量进行结果分析,以U6作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miRNA-143和GATA6 mRNA的相对表达量。

1.5 流式细胞术检测细胞凋亡和细胞周期情况:以 5×10^4 /孔接种于6孔板内,200 μ L/孔,待细胞贴壁后,用不同剂量的葫芦素D干预48h,弃培养基,消化后转移至离心管内,离心弃上清,根据试剂盒说明书步骤,用流式细胞仪检测细胞凋亡和细胞周期情况。

1.6 统计学分析:用SPSS19.0进行统计分析。实验结果采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),分析前进行正态检验,用单因素方差分析进行判断,多重比较采用LSD-t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度葫芦素D对SGC-7901细胞生长的影响:随着葫芦素D剂量增加,SGC-7901细胞抑制率增加,与0 μ mol/L比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在葫芦素D剂量为8.0 μ mol/L时,抑制率为53.07%,故选8.0 μ mol/L作为最高干预剂量,并设2.0 μ mol/L和4.0 μ mol/L两个剂量,见表1。

表 1 不同浓度葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞生长的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

剂量 ($\mu\text{mol/L}$)	细胞抑制率 (%)
0	0.00 \pm 0.73
1.0	8.56 \pm 0.42 ^a
2.0	12.54 \pm 3.94 ^a
4.0	24.93 \pm 4.10 ^a
8.0	53.07 \pm 7.67 ^a
16.0	81.00 \pm 7.89 ^a
32.0	88.41 \pm 9.51 ^a

注:与空白对照组比较, aP<0.05

2.2 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞迁移能力的影响:与对照组比较,顺铂组 SGC-7901 细胞迁移能力降低,差异有统计学意义 (P<0.05); 给予葫芦素 D 处理后,SGC-7901 细胞迁移能力降低,呈剂量依赖性,但效果不如顺铂组,差异有统计学意义 (P<0.05),见表 2、图 1。

表 2 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞迁移能力和 ROS 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分组	迁移能力 (μm)
对照组	40.57 \pm 12.19
顺铂组	7.29 \pm 0.81 ^a
葫芦素 D 低剂量组	22.34 \pm 3.66 ^{ab}
葫芦素 D 中剂量组	15.21 \pm 4.04 ^{abc}
葫芦素 D 高剂量组	10.60 \pm 0.97 ^{abcd}

注:与对照组比较, aP<0.05;与顺铂组比较, bP<0.05;与葫

表 4 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞凋亡和细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分组	细胞凋亡率 (%)	G0/G1 (%)	S (%)	G2/M (%)
对照组	0.05 \pm 0.02	76.61 \pm 4.30	7.95 \pm 0.93	15.38 \pm 1.26
顺铂组	17.18 \pm 1.14 ^a	20.16 \pm 4.61 ^a	69.36 \pm 9.13 ^a	15.59 \pm 2.54
葫芦素 D 低剂量组	1.78 \pm 0.24 ^{ab}	59.07 \pm 4.58 ^{ab}	26.16 \pm 4.12 ^{ab}	14.77 \pm 3.54
葫芦素 D 中剂量组	3.27 \pm 0.46 ^{abc}	39.48 \pm 6.73 ^{abc}	44.26 \pm 48.30 ^{abc}	16.26 \pm 0.25
葫芦素 D 高剂量组	12.83 \pm 2.50 ^{abcd}	27.61 \pm 5.01 ^{abcd}	58.69 \pm 5.37 ^{abcd}	13.70 \pm 4.92

注:与对照组比较, aP<0.05;与顺铂组比较, bP<0.05;与葫芦素 D 低剂量组比较, cP<0.05;与葫芦素 D 中剂量组比较, dP<0.05

葫芦素 D 低剂量组比较, cP<0.05;与葫芦素 D 中剂量组比较, dP<0.05

2.3 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞中 miRNA-143 和 GATA6 mRNA 表达的影响:与对照组比较,顺铂组 SGC-7901 细胞中 miRNA-143 mRNA 的相对表达量增加, GATA6 mRNA 相对表达量降低,差异有统计学意义 (P<0.05); 给予葫芦素 D 处理后,SGC-7901 细胞中 miRNA-143 mRNA 的相对表达量增加, GATA6 mRNA 相对表达量降低,呈剂量依赖性,但效果不如顺铂组,差异有统计学意义 (P<0.05),见表 3。

表 3 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞中 miRNA-143 和 GATA6 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分组	miRNA-143	GATA6
对照组	1.00 \pm 0.06	1.00 \pm 0.07
顺铂组	2.61 \pm 0.42 ^a	0.39 \pm 0.05 ^a
葫芦素 D 低剂量组	1.26 \pm 0.08 ^{ab}	0.85 \pm 0.10 ^{ab}
葫芦素 D 中剂量组	1.66 \pm 0.26 ^{abc}	0.70 \pm 0.13 ^{abc}
葫芦素 D 高剂量组	2.04 \pm 0.19 ^{abcd}	0.51 \pm 0.09 ^{abcd}

注:与对照组比较, aP<0.05;与顺铂组比较, bP<0.05;与葫芦素 D 低剂量组比较, cP<0.05;与葫芦素 D 中剂量组比较, dP<0.05

2.4 葫芦素 D 对 SGC-7901 细胞凋亡和细胞周期的影响:与对照组比较,顺铂组 SGC-7901 细胞凋亡率和 S 期细胞比例增加, G0/G1 期细胞比例降低,差异有统计学意义 (P<0.05); 给予葫芦素 D 处理后,SGC-7901 细胞凋亡率和 S 期细胞比例增加, G0/G1 期细胞比例降低,呈剂量依赖性,但效果不如顺铂组,差异有统计学意义 (P<0.05),见表 4。

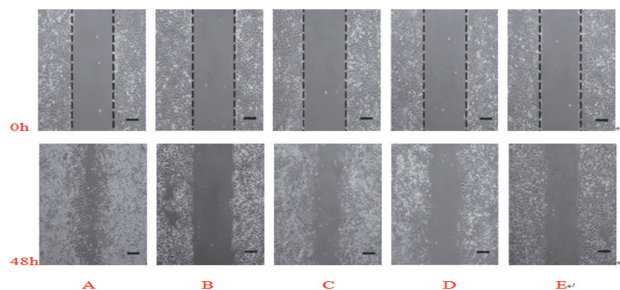


图1 葫芦素D对SGC-7901细胞迁移能力的影响

注A:对照组,B:顺铂组,C:葫芦素D低剂量组,D:葫芦素D中剂量组,E:葫芦素D高剂量组

3 讨论

胃癌是导致癌症相关死亡的第二大最常见原因,尽管研究者对胃癌做了很多研究,但尚无有效的治疗方法。大多数侵袭性胃癌患者对手术和放疗无效,但作为姑息性治疗对全身化疗敏感。因此,开发胃癌潜在的替代化疗药物是非常令人鼓舞的。顺铂是常用一线化疗药,但其毒副作用较多。据报道,葫芦素D可以抑制不同癌细胞的增殖,包括乳腺癌细胞、细胞淋巴瘤细胞和肺鳞癌细胞^[5]。本研究发现,葫芦素D对SGC-7901细胞的增殖具有抑制作用,且呈剂量依赖性。

胃癌细胞的运动性在转移过程中起着至关重要的作用。许多报道的研究已经证实了葫芦素D对不同癌症类型的迁移和侵袭的影响^[6]。葫芦素D的治疗通过下调GATA6和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路抑制肺癌迁移^[7]。在另一项研究中,葫芦素D通过体外抑制GATA6和Ras同源基因家族成员A(Ras homolog gene family member A, RhoA)的表达,抑制基质金属蛋白酶-2/9(Matrix metalloproteinase -2/9, MMP-2/9)的表达,抑制了人骨肉瘤细胞的迁移和侵袭^[8]。然而,葫芦素D对胃癌SGC-7901细胞运动功能的影响尚未见报道。本研究结果显示,葫芦素D在体外降低了胃癌SGC-7901细胞迁移。因此,葫芦素D有望成为抑制肿瘤进展和转移的有效候选药物。

GATA6参与细胞周期进展、细胞生长、分化、代谢和凋亡的调控^[9]。研究发现,过表达GATA6增加了MKN28胃癌细胞系的细胞增殖;同时,通过对Wnt拮抗剂Dickkopf-1进行负调控,激活Wnt信号通路,发现过表达GATA6可促进胰腺癌细胞株AsPC-1和PANC-1的增殖^[10]。已有研究表明,葫芦素D对不同癌细胞的增殖抑制作用与G0/G1期、S期或G2/M期阻滞有关,而细胞阻滞在S期被认为是细胞凋亡的标

志^[11]。越来越多的文献表明,miRNA-143在包括胃癌在内的多种人类癌症中发挥抑癌作用,参与包括肿瘤发生和发展在内的许多生物学过程^[12]。通过生物信息学分析显示,miRNA-143与GATA6的3'UTR结合,表明GATA6是miRNA-143潜在是靶基因。在胃癌的发生发展过程中,miRNA-143调控了胃癌间质成纤维细胞中Ⅲ型胶原的表达,通过靶向GATA6抑制胃癌细胞自噬,促进胃癌细胞凋亡,增强了槲皮素的化学敏感性^[13]。本研究显示,葫芦素D可以上调miRNA-143的表达,从而抑制GATA6的表达,抑制了SGC-7901细胞的增殖,将SGC-7901细胞阻滞在S期,诱导SGC-7901细胞凋亡,这更激发了我们对葫芦素D潜在作用机制的探讨。

综上所述,葫芦素D能抑制SGC-7901胃癌细胞增殖和迁移,引起细胞周期阻滞和诱导细胞凋亡,具有一定的抗癌活性,其机制可能与葫芦素D通过下调GATA6表达有关,为葫芦素D治疗胃癌提供理论依据。总之,葫芦素D可能是一种有希望的抗癌药物,能够对抗胃癌的进展和转移。

【参考文献】

- [1] 王鹏亮,徐惠绵.晚期胃癌转化治疗的若干问题[J].中华肿瘤杂志,2019,41(3):163~167.
- [2] Oules B, Rognoni E, Hoste E, et al. Mutant Lef1 controls Gata6 in sebaceous gland development and cancer[J]. EMBO, 2019, 38(9): E100526.
- [3] Martinelli P, Carrillo-de Santa Pau E, Cox T, et al. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer[J]. Gut, 2017, 66(9): 1665~1676.
- [4] Shen W, Niu N, Lawson B, et al. GATA6: a new predictor for prognosis in ovarian cancer[J]. Hum Pathol, 2019, 86: 163~169.
- [5] Wang F, Liu J, Zou Y, et al. MicroRNA-143-3p, up-regulated in H. pylori-positive gastric cancer, suppresses tumor growth, migration and invasion by directly targeting AKT2[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28711~28724.
- [6] 崔译文,全晶晶,宋艳志,等.葫芦素D抗肿瘤作用研究进展[J].中国现代中药,2017,19(9):1350~1354.
- [7] Meng Y, Moore R, Tao W, et al. GATA6 phosphorylation by Erk1/2 propels exit from pluripotency and commitment to primitive endoderm[J]. Dev Biol, 2018, 436(1): 55~65.
- [8] Li N, Chen J, Zhao J, et al. MicroRNA-3188 targets ETS-domain protein 4 and participates in RhoA/ROCK pathway to regulate the development of atherosclerosis[J]. Die Pharmazie, 2017, 72(11): 687~693.
- [9] Savova R, De Franco E, Shaw-Smith C, et al. Marked in-

trafamilial variability of exocrine and endocrine pancreatic phenotypes due to a splice site mutation in GATA6[J]. *Bio-technol Biotech Eq*, 2017,32(1):124~129.

[10] Ahmed MS, El-Senduny F, Taylor J, et al. Biological screening of cucurbitacin inspired estrone analogs targeting mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90(3):478~484.

[11] 王文雪, 牟艳玲, 姚庆强. 葫芦素类化合物的抑瘤作用及其作用机制和联合用药研究进展[J]. *中国药房*, 2017,

28(19):2712~2717.

[12] Xu B, Liu J, Xiang X, et al. Expression of miRNA-143 in pancreatic cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(9):373~379.

[13] Song SH, Jeon MS, Nam JW, et al. Aberrant GATA2 epigenetic dysregulation induces a GATA2/GATA6 switch in human gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(8):993~1004.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0576-05

法舒地尔对心衰患者心功能及 BNP hs-CRP ET-1 ANP 的影响

陈红梅, 李绍生

(中国人民解放军联勤保障部队第九六六医院心血管内科, 辽宁 丹东 118000)

【摘要】目的:探究法舒地尔对心衰患者心功能及 B 型利尿钠肽(BNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血浆内皮素-1(ET-1)、血浆心钠肽(ANP)的影响。**方法:**选取 2018 年 9 月至 2019 年 9 月于本院诊治的心衰患者 78 例为研究对象,按照随机数字表法分为研究组与对照组,各为 39 例,其中研究组患者使用法舒地尔进行治疗,对照组患者行常规治疗。比较两组患者治疗后的心功能(LVEF)及 BNP、hs-CRP、ET-1、ANP 差异。**结果:**两组患者治疗前 NYHA 分级均为 III、IV 级,治疗后以 I、II 级为主。组间比较显示,组间差异无统计学意义(P>0.05)。重复测量时间比较显示,Wald $\chi^2 = 64.894, P < 0.001$,治疗前后差异具有统计学意义(P<0.05)。重复测量方差显示,两组患者 LVEF、LVEDd、LVESd、BNP、hs-CRP、ET-1、ANP 的时点、组间、时点与组间的交互效应差异均具有统计学意义(P<0.05),且治疗后 1、2、3 个月,研究患者 LVEF 高于对照组(P<0.05),LVEDd、LVESd、BNP、hs-CRP、ET-1、ANP 水平均低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论:**法舒地尔用于心衰患者可有效改善患者的心功能,且对患者 BNP、hs-CRP、ET-1、ANP 水平的降低具有积极意义,值得在临床推广。

【关键词】 心力衰竭; 法舒地尔; B 型利尿钠肽; 高敏 C 反应蛋白; 血浆内皮素-1; 血浆心钠肽

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.012

Effects of Fasudil on Cardiac Function and BNP hs-CRP ET-1 and ANP in Patients with Heart Failure

CHEN Hongmei, LI Shaosheng

(96th Hospital of the Joint Service Support Force of the PLA, Liaoning Dandong 118000, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of fasudil on cardiac function and B-type diuretic natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP), plasma endothelin-1 (ET-1) and plasma natriuretic peptide (ANP) in patients with heart failure. **Methods:** 78 patients with heart failure diagnosed and treated in our hospital from September 2018 to September 2019 were selected as the study objects. They were randomly divided into study group and control group, respectively, with 39 patients. In the study group, patients were treated with fasudil, and patients in the control group were treated with conventional treatment. The differences of cardiac function, BNP, hs-crp, et-1 and ANP between the two groups were compared. **Results:** The NYHA of the two groups were classified as grade III and grade IV before treatment, and grade I and grade II after treatment. There was no significant difference between the two groups (P>0.05). The time