

# 天南星多糖通过下调 circ\_0010235 调控肺癌细胞增殖、迁移和凋亡

仲川岳, 吴雪元, 朱红燕

(苏州市中西医结合医院肿瘤科, 江苏 苏州 215000)

**【摘要】目的:** 探讨天南星多糖对肺癌细胞(A549)增殖、迁移和凋亡的影响及机制。**方法:** 分别用0、50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的天南星多糖处理A549细胞。CCK-8、克隆形成实验、流式细胞术、Transwell实验用于评估细胞增殖、克隆能力、凋亡水平及迁移数。RT-qPCR检测circ\_0010235表达水平。分别转染si-NC、si-circ\_0010235至A549细胞,分析干扰circ\_0010235表达对A549细胞生物学行为的影响。分别转染pcDNA、pcDNA-circ\_0010235至A549细胞,分析过表达circ\_0010235联合天南星多糖处理对A549细胞生物学行为的影响。**结果:** 50、100、200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的天南星多糖处理后,A549细胞抑制率、凋亡率均升高( $P < 0.05$ ),细胞克隆形成数、迁移数、circ\_0010235 mRNA表达水平均减少( $P < 0.05$ )。干扰circ\_0010235表达后A549细胞抑制率、凋亡率升高( $P < 0.05$ ),克隆形成数、迁移数减少( $P < 0.05$ )。过表达circ\_0010235可减弱天南星多糖对A549细胞抑制率、凋亡率、克隆形成数和迁移数的影响( $P < 0.05$ )。**结论:** 天南星多糖可能通过下调circ\_0010235表达抑制肺癌细胞增殖、迁移,并诱导细胞凋亡。

**【关键词】** 肺癌;天南星多糖;circ\_0010235;细胞增殖;凋亡;迁移

**【中图分类号】** R734.2;R965.1 **【文献标志码】** A

## Araceae polysaccharide regulates cell proliferation, migration and apoptosis in lung cancer by down-regulating circ\_0010235

ZHONG Chuan-yue, WU Xue-yuan, ZHU Hong-yan

(Department of Oncology, Suzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effect and mechanism of araceae polysaccharide on lung cancer cells (A549) proliferation, migration and apoptosis. **Methods:** A549 cells were treated with 0, 50, 100, 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  araceae polysaccharide, respectively. CCK-8, clone formation assay, flow cytometry and Transwell experiment were used to evaluate cell proliferation, clonality, apoptosis level and migration number. RT-qPCR was applied to analyse circ\_0010235 level. si-NC, si-circ\_0010235 were transfected into A549 cells respectively, and the effects of interfering circ\_0010235 expression on biological behavior of A549 cells were analyzed. pcDNA and pcDNA-circ\_0010235 were transfected into A549 cells respectively, and the effect of circ\_0010235 overexpression combined with araceae polysaccharide treatment on the biological behavior of A549 cells was analyzed. **Results:** After treatment with 50, 100, and 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  araceae polysaccharides, the inhibition rate and apoptosis rate of A549 cells were increased ( $P < 0.05$ ), and the clone formation number, migration number and circ\_0010235 expression were reduced ( $P < 0.05$ ). After interfering with the expression of circ\_0010235, the inhibition rate and apoptosis rate of A549 cells were increased ( $P < 0.05$ ), and the clone formation number and migration number were reduced ( $P < 0.05$ ). Overexpression of circ\_0010235 attenuated the effect of araceae polysaccharide on the inhibition rate, apoptosis rate, clone formation number and migration number of A549 cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Araceae polysaccharide may inhibit cell proliferation, migration and induce cell apoptosis in lung cancer by down-regulating circ\_0010235 expression.

**【Key words】** Lung cancer; Araceae polysaccharide; Circ\_0010235; Cell proliferation; Apoptosis; Migration

肺癌是世界上发病率和死亡率均最高的恶性肿瘤,尽管手术、放化疗等治疗策略等不断进展,但肺癌患者的整体生存率和预后仍较差<sup>[1]</sup>。中药可增强常规治疗的作用,减少不良反应和毒性,减轻患者疼痛,提高生活质量,是一种潜在有效的肺癌辅助治

疗方法<sup>[2]</sup>。天南星是我国传统中药,其性味苦辛、温,归肺、肝经,具有燥湿化痰、消肿散结之功效<sup>[3]</sup>。天南星多糖是天南星的主要活性成分之一,已经证实其在S180荷瘤小鼠、肾癌、乳腺癌中的抗癌作用<sup>[4-6]</sup>。近期研究<sup>[7]</sup>显示,天南星提取物通过调控

miR-320/E2F1 抑制肺癌细胞增殖并促进凋亡。天南星提取物是天南星主要活性成分的集合物,故本研究推测天南星多糖同样具有抗肺癌作用,且可能与调控非编码 RNA 水平相关。环状 RNA (circRNA) 是一组具有闭环结构的非编码 RNA,其通过 circRNA/微小 RNA (miRNA)/mRNA 轴参与了肺癌的发生、侵袭和转移<sup>[8]</sup>。研究报道肺癌中 circ\_0010235 表达增加,下调 circ\_0010235 可抑制肺癌细胞增殖和自噬,诱导细胞凋亡,抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。已有研究<sup>[10-11]</sup>表明,中药活性成分的抗肿瘤活性可能与非编码 RNA 的异常调控有关,如龙葵多糖通过调控 circ\_UHRF1/miR-513b-5p 轴抑制肺癌 A549 细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡<sup>[12]</sup>;小蘗碱对子宫内癌生长的抑制作用与下调 circ\_ZNF608/miR-377-3p/COX2 轴有关<sup>[13]</sup>。因此,本研究利用肺癌细胞 A549 研究天南星多糖的体外抗肺癌作用,并探讨天南星多糖与 circ\_0010235 的调控作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

人肺癌细胞 A549 (美国 ATCC); si-NC、si-circ\_0010235、pcDNA、pcDNA-circ\_0010235 (南京金斯瑞生物公司); 脂质体 2000 (美国 Invitrogen 公司); 天南星药材由苏州市中西医结合医院中药房提供; CCK-8 试剂盒 (南京凯基生物公司); Annexin V-FITC/PI 双染法凋亡检测试剂盒 (上海贝博生物公司); Transwell 装置、Matrigel (美国 BD 公司); cDNA 合成试剂盒、SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒 (大连宝生物公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 A549 细胞在补充 1% 青霉素/链霉素混合液、10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基置于含 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 湿润培养箱孵育,细胞 80% 融合消化细胞,1:4 传代。

1.2.2 实验分组 取 1 mL 2 × 10<sup>4</sup> 个对数期 A549 细胞接种 24 孔板,细胞 50% 时进行脂质体转染,即分别将 si-NC、si-circ\_0010235、pcDNA、pcDNA-circ\_0010235 转染到 A549 细胞中,在转染 48 h 时收集细胞,RT-qPCR 检测 circ\_0010235 水平以评估下调或上调 circ\_0010235 表达效果。参照唐化勇等<sup>[5]</sup>实验方法制备天南星多糖:将洗净的天南星根茎粉碎,加入 40 × 体积的蒸馏水,煮沸 4 h;过滤后离心,将上清液浓缩至原体积的 20%,加入无水乙醇,过夜后离心,在得到的沉淀中加入蒸馏水重复上述操作,

二次沉淀得到的即为天南星多糖 (纯度 > 91.5%)。实验时用细胞培养液稀释至实验浓度。分别用含 0、50、100、200 μg/mL 天南星多糖的培养液孵育 A549 细胞 48 h,依次记为 0、50、100、200 μg/mL 天南星多糖组。转染 si-NC、转染 si-circ\_0010235 的 A549 细胞依次记为 si-NC 组、si-circ\_0010235 组;用含 200 μg/mL 天南星多糖孵育转染 pcDNA、转染 pcDNA-circ\_0010235 的 A549 细胞 48 h,依次记为天南星多糖 + pcDNA 组、天南星多糖 + pcDNA-circ\_0010235 组。

### 1.2.3 CCK-8 和克隆形成实验检测细胞增殖

(1) CCK-8 实验:取 100 μL (5 × 10<sup>3</sup> 个/孔) 未转染细胞、转染细胞接种 96 孔板,贴壁后根据实验分组给予对应剂量的天南星多糖孵育 48 h。每孔加入 10 μL CCK-8 试剂于 37 °C 培养箱孵育 2 h。酶标仪测定 450 nm 各孔细胞光密度 (OD) 值。增殖抑制率 = (1 - OD 实验组/OD 对照组) × 100%。(2) 克隆形成实验:每组取 8 × 10<sup>2</sup> 个细胞 (40 μL) 接种 6 孔,旋动平板使细胞均匀分散。置于 37 °C 培养箱孵育两周后用 4% 多聚甲醛固定细胞集落,用 0.1% 结晶紫溶液染色并拍照。显微镜下进行细胞集落计数 (> 50 个细胞)。

1.2.4 Transwell 实验检测细胞迁移 将 0、50、100、200 μg/mL 天南星多糖组、si-NC 组、si-circ\_0010235 组、天南星多糖 + pcDNA 组、天南星多糖 + pcDNA-circ\_0010235 组细胞悬浮于不含血清的培养基中,细胞密度为 1 × 10<sup>6</sup> 个/mL,取 100 μL 接种顶部腔室。在底部腔室中加入 500 μL 完全培养基。37 °C 培养箱孵育 48 h 后,用棉签擦去上室内的细胞,4% 多聚甲醛固定,结晶紫染色,显微镜下观察染色细胞数,即为迁移细胞数。

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡 将 A549 细胞接种到 6 孔板中,按照 1.2.2 的分组处理细胞,48 h 后收集细胞,在结合缓冲液中重新悬浮,细胞密度为 5 × 10<sup>4</sup> 个/mL。取 5 μL Annexin V-FITC、10 μL PI 试剂分别加入到 500 μL 细胞悬液中,避光孵育 15 min。流式细胞仪检测凋亡细胞比例。右上 (早凋) 和右下 (晚凋) 象限的细胞百分率之和为凋亡率。

1.2.6 RT-qPCR 检测 circ\_0010235 表达 用 TRIzol 试剂从经过处理的 0、50、100、200 μg/mL 天南星多糖组、si-NC 组、si-circ\_0010235 组、天南星多糖 + pcDNA 组、天南星多糖 + pcDNA-circ\_0010235 组 A549 细胞分离总 RNA,用 cDNA 合成试剂盒进行逆转录反应,用 SYBR® Premix Ex Taq™ 进行 RT-

qPCR。反应体系包括 10  $\mu\text{L}$  ( $2 \times$ ) SYBR  $\text{\textcircled{R}}$  Premix Ex Taq $^{\text{TM}}$ , 2  $\mu\text{L}$  PCR 引物, 0.4  $\mu\text{L}$  ROX Reference Dye, 1  $\mu\text{L}$  逆转录反应产物, 补加 ddH $_2\text{O}$  至 20  $\mu\text{L}$ 。反应条件 95  $^{\circ}\text{C}$  5 min; 95  $^{\circ}\text{C}$  15 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 30 个循环。circ\_0010235 上游引物 5'-ACG TCT ACC CGG ATG ACA AG-3', 下游引物 5'-CTG CGT GAA GGC TAA GAC G-3'; GAPDH 上游引物 5'-GGG AAG GTG AAG GTC G-3', 下游引物 5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT-3'。GAPDH 为内参,  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 circ\_0010235 表达水平。circ\_0010235 相对表达水平 =  $2^{-\text{实验组}(\text{Ct}_{\text{circ}_0010235}-\text{Ct}_{\text{GAPDH}})-\text{对照组}(\text{Ct}_{\text{circ}_0010235}-\text{Ct}_{\text{GAPDH}})}$ 。

### 1.3 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 天南星多糖对 A549 细胞增殖、迁移的影响

与 0  $\mu\text{g/mL}$  组比较, 50  $\mu\text{g/mL}$ 、100  $\mu\text{g/mL}$ 、200  $\mu\text{g/mL}$  组天南星多糖处理后 A549 细胞抑制率升高 ( $P < 0.05$ ), 克隆形成数、迁移数均减少 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

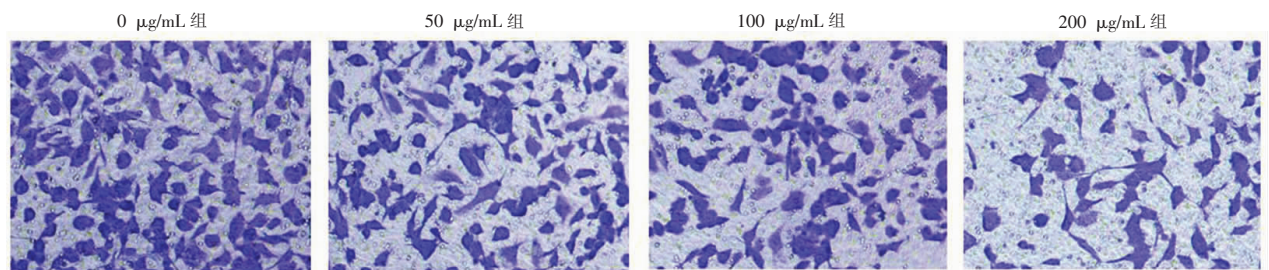


图 1 天南星多糖抑制 A549 细胞迁移 (200 $\times$ )

表 1 天南星多糖抑制 A549 细胞增殖和迁移 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)	迁移细胞数 (个)
0 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.00 $\pm$ 0.00	108.00 $\pm$ 5.10	144.00 $\pm$ 6.68
50 $\mu\text{g/mL}$ 组	23.38 $\pm$ 1.84 *	91.67 $\pm$ 4.78 *	115.33 $\pm$ 4.92 *
100 $\mu\text{g/mL}$ 组	39.00 $\pm$ 2.09 ** $\#$	74.33 $\pm$ 2.87 ** $\#$	88.67 $\pm$ 5.31 ** $\#$
200 $\mu\text{g/mL}$ 组	58.40 $\pm$ 3.49 ** $\Delta$	56.00 $\pm$ 2.45 ** $\Delta$	65.33 $\pm$ 2.49 ** $\Delta$
$F$ 值	367.342	95.302	133.958
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 0  $\mu\text{g/mL}$  组相比; #  $P < 0.05$ , 与 50  $\mu\text{g/mL}$  组相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{g/mL}$  组相比。

### 2.2 天南星多糖对 A549 细胞凋亡的影响

与 0  $\mu\text{g/mL}$  组比较, 50  $\mu\text{g/mL}$ 、100  $\mu\text{g/mL}$ 、200

$\mu\text{g/mL}$  组天南星多糖处理后 A549 细胞凋亡率升高 ( $P < 0.05$ )。见图 2 及表 2。

表 2 天南星多糖诱导 A549 细胞凋亡率 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	凋亡率
0 $\mu\text{g/mL}$ 组	8.48 $\pm$ 0.64
50 $\mu\text{g/mL}$ 组	14.64 $\pm$ 0.76 *
100 $\mu\text{g/mL}$ 组	19.25 $\pm$ 0.93 ** $\#$
200 $\mu\text{g/mL}$ 组	23.38 $\pm$ 1.28 ** $\Delta$
$F$ 值	140.566
$P$ 值	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 0  $\mu\text{g/mL}$  组相比; #  $P < 0.05$ , 与 50  $\mu\text{g/mL}$  组相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{g/mL}$  组相比。

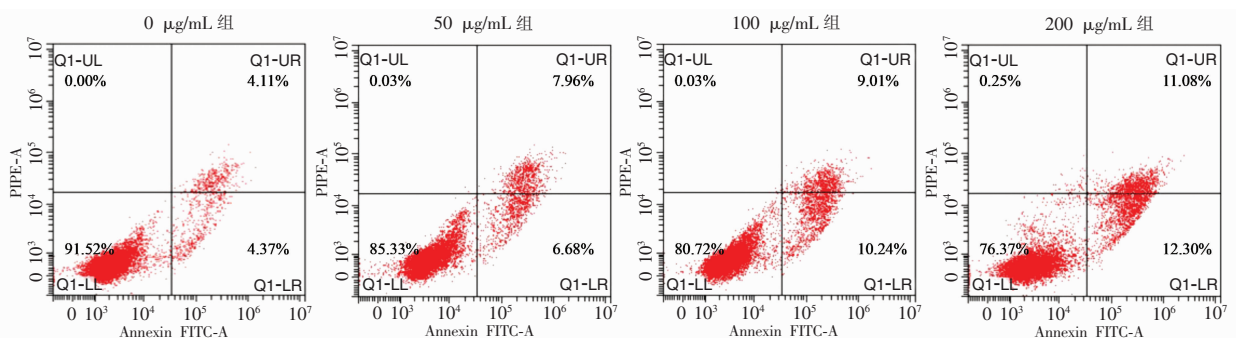


图 2 天南星多糖诱导 A549 凋亡

### 2.3 天南星多糖对 A549 细胞中 circ\_0010235 表达的影响

与 0  $\mu\text{g/mL}$  组比较,50  $\mu\text{g/mL}$ 、100  $\mu\text{g/mL}$ 、200  $\mu\text{g/mL}$  组天南星多糖处理后 A549 细胞 circ\_0010235 表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 下调 circ\_0010235 对 A549 细胞增殖、凋亡和迁移的影响

与 si-NC 组比较,si-circ\_0010235 组 A549 细胞抑制率、凋亡率均升高 ( $P < 0.05$ ),circ\_0010235 表达水平、克隆形成数、迁移数均减少 ( $P < 0.05$ )。见图 3 及表 4。

表 3 天南星多糖对 A549 细胞中 circ\_0010235 表达的检测 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	circ_0010235
0 $\mu\text{g/mL}$ 组	1.00 $\pm$ 0.00
50 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.82 $\pm$ 0.05 *
100 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.58 $\pm$ 0.04 **
200 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.35 $\pm$ 0.04 ** $\Delta$
F 值	168.894
P 值	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 0  $\mu\text{g/mL}$  组相比; #  $P < 0.05$ , 与 50  $\mu\text{g/mL}$  组相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与 100  $\mu\text{g/mL}$  组相比。

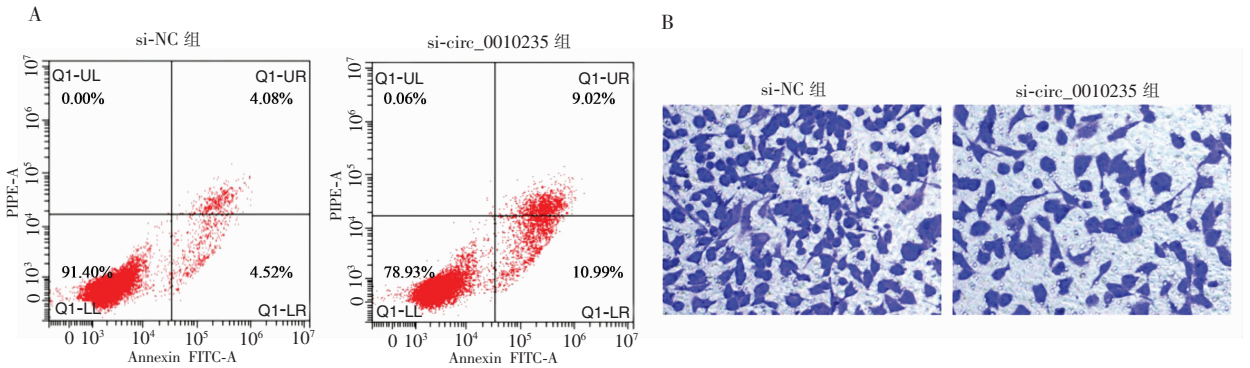


图 3 下调 circ\_0010235 诱导 A549 细胞凋亡并抑制迁移 (200 $\times$ )

A. 两组细胞凋亡情况比较; B. 两组细胞迁移情况比较。

表 4 下调 circ\_0010235 对 A549 细胞增殖迁移及凋亡的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	circ_0010235	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)	迁移细胞数 (个)	凋亡率 (%)
si-NC 组	1.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	108.33 $\pm$ 6.13	141.33 $\pm$ 8.58	8.60 $\pm$ 0.65
si-circ_0010235 组	0.23 $\pm$ 0.02	53.75 $\pm$ 2.50	65.00 $\pm$ 2.94	74.00 $\pm$ 3.74	21.01 $\pm$ 1.17
t 值	66.684	37.239	11.039	12.460	16.060
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.5 上调 circ\_0010235 表达部分逆转天南星多对 A549 细胞增殖、凋亡、迁移的影响

与天南星多糖 + pcDNA 组比较,天南星多糖 +

pcDNA-circ\_0010235 组 A549 细胞 circ\_0010235 表达水平、克隆形成数、迁移数均增加 ( $P < 0.05$ ),抑制率、凋亡率均降低 ( $P < 0.05$ )。见图 4 及表 5。

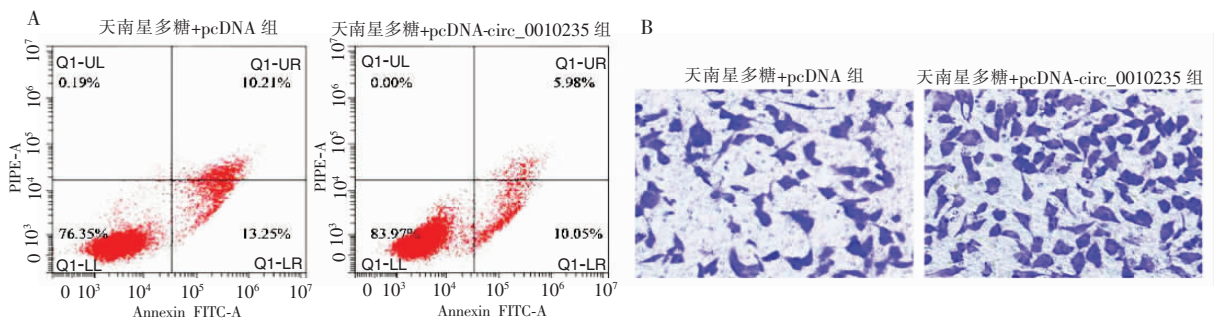


图 4 circ\_0010235 可逆转天南星多糖对 A549 细胞凋亡的作用、迁移 (200 $\times$ ) 的抑制作用

A. 两组细胞凋亡情况比较; B. 两组细胞迁移情况比较。

表5 circ\_0010235 可逆转天南星多糖对 A549 细胞增殖凋亡迁移的作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	circ_0010235	抑制率 (%)	克隆形成数 (个)	迁移细胞数 (个)	凋亡率 (%)
天南星多糖 + pcDNA 组	1.00 ± 0.04	58.25 ± 4.16	56.00 ± 2.83	65.67 ± 3.40	23.46 ± 1.50
天南星多糖 + pcDNA-circ_0010235 组	1.38 ± 0.05	31.10 ± 1.95	83.33 ± 7.32	101.00 ± 4.32	16.03 ± 0.68
t 值	10.279	10.235	6.032	11.131	7.814
P 值	0.001	0.001	0.004	< 0.001	0.001

### 3 讨论

中药化合物可诱导肿瘤凋亡,阻滞细胞周期,抑制肿瘤转移,影响免疫反应,是肿瘤治疗潜在候选药物<sup>[14-16]</sup>。研究<sup>[4]</sup>报道天南星多糖可抑制 S180 荷瘤小鼠肿瘤形成,促进抗肿瘤免疫因子合成,从而增强机制的抗肿瘤免疫能力。天南星多糖通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 通路对肾癌细胞增殖具有一定抑制作用,并可诱导细胞 G0/G1 期阻滞和凋亡<sup>[5]</sup>。天南星多糖还通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路激活来抑制乳腺癌细胞增殖和上皮间质转化,诱导细胞凋亡,其与顺铂合用可提供协同作用,这些证据提示天南星多糖在癌症治疗中的重要性<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,天南星多糖以剂量依赖方式降低 A549 细胞增殖能力,减少克隆形成和迁移数量,增加细胞凋亡率,提示天南星多糖可通过抑制肺癌细胞增殖和转移从而抑制肺癌进展。

circRNA 是非编码 RNA 的重要组分,具有吸附 miRNA 功能,circRNA 异常表达在肺癌的癌变和发展中发挥重要调控作用<sup>[17]</sup>。此外,circRNA 还可能是中药化合物抗肺癌的潜在靶点,Yu 等<sup>[18]</sup>研究发现染料木素通过调控 circ\_0031250/miR-873-5p/叉头框转录因子 M1 (FOX M1) 轴来抑制非小细胞肺癌的进展。肉桂醛对肺癌细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用与上调 circ\_0043256 表达有关<sup>[19]</sup>。既往研究<sup>[20]</sup>显示,circ\_0010235 在肺癌组织和细胞中过表达,其缺失可通过不同途径限制肺癌细胞系的增殖和转移,并促进肺癌细胞凋亡。故本研究推测天南星多糖可能通过调控 circ\_0010235 表达发挥抗肺癌作用。本研究结果显示,天南星多糖以剂量依赖方式下调 A549 细胞中 circ\_0010235 表达水平,提示 circ\_0010235 低表达可能介导天南星多糖的抗肺癌作用。下调 circ\_0010235 表达可抑制降低 A549 细胞增殖能力,减少克隆形成和迁移数量,增加细胞凋亡率,与 Zhu 等<sup>[21]</sup>报道下调 circ\_0010235 表达在肺

癌中的抑癌作用一致。为证实天南星多糖的抗肺癌作用依赖于 circ\_0010235 表达下调,本研究将 pcDNA-circ\_0010235 转染至 A549 细胞,结果显示上调 circ\_0010235 表达减弱天南星多糖对 A549 细胞的抗增殖、促凋亡和抗迁移作用,进一步证实天南星多糖可能通过下调 circ\_0010235 表达来抑制肺癌进展。

综上,天南星多糖通过抑制细胞增殖、迁移及诱导细胞凋亡来发挥抗肺癌活性,其机制可能与下调 circ\_0010235 表达有关,这为天南星多糖的抗肿瘤活性提供新的见解,为开发天南星多糖防治肺癌提供重要依据。

### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Su XL, Wang JW, Che H, *et al.* Clinical application and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of lung cancer[J]. Chinese Medical Journal, 2020, 133(24): 2987-2997.
- [3] 杜树山, 孟蕾, 徐艳春, 等. 天南星属植物研究进展[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(3): 49-51.
- [4] 姜爽, 李建睿, 苑广信, 等. 天南星多糖对荷瘤小鼠的抗肿瘤活性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5183-5184.
- [5] 唐化勇, 张万生, 于航, 等. 天南星多糖对肾癌细胞系 GRC-1 增殖及凋亡作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 155-158.
- [6] 邱丽敏, 姜爽. 天南星多糖联合顺铂对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡及上皮间质转化的影响[J]. 中药材, 2016, 39(3): 630-633.
- [7] 刘雪娇, 张雪云, 张勇. 基于 miR-320/E2F 转录因子 1 轴探讨天南星提取物对肺癌细胞顺铂耐药的影响及相关机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(8): 19-23.
- [8] Zhang C, Ma L, Niu Y, *et al.* Circular RNA in lung cancer research: biogenesis, functions, and roles[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(5): 803-814.

(下转第 882 页)