

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

数据库挖掘 *ACAA2* 基因在卵巢癌中的表达及血根碱对其水平的影响*

倪娜, 杨艳, 张琴, 冷天艳, 杨丽华[△]

650101 昆明, 昆明医科大学第二附属医院 妇科

[摘要] 目的: 卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 死亡率居高不下且预后差。血根碱是白屈菜中的主要活性成分之一, 具有潜在的抗癌作用。本研究通过 Oncomine 数据库挖掘乙酰辅酶 A 酰基转移酶 2 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2, *ACAA2*) 在浆液性卵巢癌中的表达情况及其临床意义, 并在体外实验中探究血根碱对卵巢癌细胞 *ACAA2* 水平的影响。方法: 获取并二次分析 Oncomine 数据库中 *ACAA2* 的信息, 探讨 *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中的表达, 借助 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行生存分析, 探讨其与卵巢癌患者预后的关系。血根碱处理人浆液性卵巢癌 SKOV3 细胞, 基因芯片检测, 获得差异表达基因, 探讨血根碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 *ACAA2* 基因表达的影响。结果: Oncomine 数据库中收录了 447 项 *ACAA2* 基因在不同类型肿瘤中的研究数据, 其中 9 项超过 1 500 个样本涉及卵巢癌的研究。与正常卵巢组织相比, *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中表达降低差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 *ACAA2* 高表达者总体生存率高于低表达者 ($P < 0.05$)。血根碱处理后卵巢癌 SKOV3 细胞中 *ACAA2* 表达水平显著上调 ($|\log_{2}FC| \geq 2$, $FDR < 0.05$, $P < 0.05$)。结论: 浆液性卵巢癌组织中 *ACAA2* 表达降低, 表达水平高者预后更好, 可能发挥抑癌基因的作用, 血根碱可能通过上调 *ACAA2* 基因发挥作用。

[关键词] 浆液性卵巢癌; *ACAA2*; Oncomine 数据库; 血根碱

[中图分类号] R737.31; R73-36 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.006

引文格式: Ni N, Yang Y, Zhang Q, et al. Expression of *ACAA2* gene in ovarian cancer and the effect of sanguinarine on its level: A study based on database mining [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 408-413. [倪娜, 杨艳, 张琴, 等. 数据库挖掘 *ACAA2* 基因在卵巢癌中的表达及血根碱对其水平的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 408-413.]

Expression of *ACAA2* Gene in Ovarian Cancer and the Effect of Sanguinarine on Its Level: A Study Based on Database Mining

Ni Na, Yang Yan, Zhang Qin, Leng Tianyan, Yang Lihua

Department of Gynecology, Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

Corresponding author: Yang Lihua, E-mail: yanglihua0628@163.com

This study was supported by National Natural and Scientific Foundation of China (NO. 81960469), and by grants from Health and Family Planning Commission of Yunnan Province (NO. D-201633), and Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical University [NO. 2017FE467 (-062)].

[收稿日期] 2019-07-25 **[修回日期]** 2020-03-20

[基金项目] * 国家自然科学基金项目 (编号: 81960469); 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养项目 (编号: D-201633); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目 [编号: 2017FE467 (-062)]

[通讯作者] [△] 杨丽华, E-mail: yanglihua0628@163.com

[Abstract] **Objective:** Ovarian cancer is a common malignant tumor in gynecology. The mortality rate is the highest in gynecological malignant tumors and the prognosis is poor. Sanguinarine is the main active ingredient in Chelidonium majus L and has potential anti-cancer effects. The expression and clinical significance of Acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2 (*ACAA2*) in serous ovarian carcinoma were investigated based on data from Oncomine, a database. The effect of

sanguinarine on the level of *ACAA2* in ovarian cancer cells was investigated. **Methods:** Information of *ACAA2* was extracted from Oncomine and analyzed to investigate the expression of *ACAA2* gene in serous ovarian carcinoma. Kaplan-Meier Plotter was used to analyze the survival of patients with ovarian cancer. Gene expression profiles of SKOV3 ovarian carcinoma cells and sanguinarine-treated SKOV3 ovarian carcinoma cells were detected. Differently expressed genes were screened to explore the effect of sanguinarine on the expression of *ACAA2* gene in SKOV3 ovarian carcinoma cells. **Results:** A total of 447 studies on *ACAA2* gene in different tumors were collected from Oncomine. Nine of these studies involved more than 1,500 samples of ovarian cancer. *ACAA2* in serous ovarian carcinoma was significantly lower than that in normal ovarian tissue ($P < 0.05$). Patients with higher *ACAA2* expressions had better prognosis ($P < 0.05$). Sanguinarine significantly up-regulated the expression of *ACAA2* gene in SKOV3 ovarian carcinoma cells ($|\log_2FC| \geq 2$, $FDR < 0.05$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of *ACAA2* gene decreased in serous ovarian cancer tissue, and patients with higher *ACAA2* expression have better prognosis, which may play a role as a tumor suppressor gene in ovarian cancer, and sanguinarine may function through up-regulating *ACAA2* gene.

[Key words] Serous ovarian carcinoma; *ACAA2*; Oncomine; Sanguinarine

卵巢癌是女性生殖系统常见三大恶性肿瘤之一,近半个世纪以来,卵巢癌全世界范围发病率上升近 2~3 倍^[1],在女性生殖系统恶性肿瘤发病率中排名第二,而死亡率却位居妇科肿瘤之首^[2]。浆液性卵巢癌是最常见的病理类型,发病隐匿,恶性程度高且预后差^[3]。尽管近年来诊疗技术不断改进,但该病仍缺乏有效的筛查手段及早期诊断指标和策略,约 70% 的患者在初诊时已为晚期卵巢癌,标准的细胞减灭术联合辅助性化疗的治疗方案亦很难达到治愈效果,并且超过 70% 的晚期患者因化疗耐药在 2 年内复发,5 年生存率仍徘徊在 30%,严重威胁着人类健康^[4]。因此,探索卵巢癌发病机制,寻找与卵巢癌发生发展相关的关键分子,对于浆液性卵巢癌的诊治具有重要的临床意义。近些年研究显示脂代谢与多项恶性肿瘤疾病的发生发展密切相关。乙酰辅酶 A 酰基转移酶 2 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2, *ACAA2*) 是脂肪酸氧化步骤中的关键酶之一,可通过催化脂肪酸 β -氧化,参与脂肪酸降解及延伸,是脂代谢过程中一个重要调控因子。Guo 等^[5] 报道,直肠癌患者中 *ACAA2* 表达高者预后更好。近年来,白屈菜的药理作用越来越多的受到国内外学者的关注,对白屈菜中抗癌活性成分开展了一系列研究,其主要的有效成分为异喹啉生物碱以及一些非生物碱类成分,具有抗癌作用的活性成分为白屈菜生物碱类化合物,包括血根碱、白屈菜红碱、白屈菜碱等^[6]。多项研究表明血根碱有抑制肿瘤生长的作用:Ma 等^[7] 报道血根碱作用于 Shh-Gli-Nanog pathway 通路,抑制胰腺癌干细胞的增殖;Wei 等^[8] 报道血根碱通过上调 Fas 相关因子 1 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖。因此,从中草药资源中挖掘新型抗肿瘤药物,有望成为浆液性卵巢癌中草药抗肿瘤药物的重要靶点。本研究基于公共数据库中

肿瘤信息,探讨 *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中的表达及其预后关系,并分析血根碱对 *ACAA2* 基因表达水平的影响。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库 (<https://www.oncomine.org/>) 收集提取数据

根据如下筛选条件在数据库中进行设定,用来筛选和提取所需的数据信息,设定具体筛选条件如下:1) Gene: *ACAA2*; 2) Analysis Type: Differential Analysis, Cancer vs Cancer Analysis, Cancer vs Normal Analysis; 3) Cancer Type: Ovarian Cancer; 4) Sample Type: Clinical Specimen; 5) Data Type: mRNA; 6) 临界值设定条件 ($P < 0.05$, fold change > 2 , gene rank = top 10%)。设定研究结果采用箱状图展示。

1.2 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 分析患者生存周期

筛选条件如下:①“Cancer: Ovarian Cancer”;②“Gene: *ACAA2*”;③“Survival: OS”。

1.3 主要试剂及仪器

本课题实验中所应用的人浆液性卵巢癌细胞株 SKOV3,购自中科院昆明动物研究所;血根碱(批号:20150607,纯度 $> 98\%$,分子式: $C_{20}H_{14}NO_4$),购自上海融禾医药科技有限公司;Affymetrix 人全基因单通道表达谱芯片,购自上海吉凯基因化学技术有限公司;超净工作台,SPAG AIR TECH,购自苏州净化设备厂;倒置相差荧光显微镜,DMIL LED,购自徕卡显微系统(上海)贸易有限公司;冷冻离心机, D-37520,购自赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific);恒温振荡器,TS-211B,购自上海天呈实验器材制造有限公司;恒温培养箱,SI6R-2,购自美国 Shellab 公司。

1.4 人浆液性卵巢癌细胞株 SKOV3 培养

使用含 10% 标准胎牛血清和双抗的 RPMI-1640 细胞培养液,置于恒温培养箱中(设定培养条件:温度 37.0 ℃、浓度 5% CO₂、湿度 95%)。细胞长满培养瓶底面积八九成(贴壁率 80% ~ 90%),经过胰酶消化、传代、收集、离心,筛选对数生长期细胞冻存。

1.5 应用基因芯片检测血根碱引起的差异表达基因

取对数生长期的浆液性卵巢癌 SKOV3 细胞,将细胞密度调整为 1 × 10⁵/mL,每孔 500 μL,分别接种于 12 孔培养板中,划分血根碱组及对照实验组,每组 3 个复孔。6 小时后于血根碱组加入含 2.0 μmol/L 血根碱培养液,对照组中则加生理盐水;48 小时后应用 TRIzol 法提取细胞样品中总 RNA。使用 Nanodrop ND-1000 UV 进行质检;根据 RNeasy MiNi Protocol,使用 QLAG-ENR Neasy[®] Kit 提取纯化总 RNA。应用 Affymetrix 人全基因单通道表达谱芯片,由上海吉凯生物技术有限公司进行实验检测,进行归一化整理,归一化实验数据并行差异表达基因分析,以上调及下调 2 倍作为差异基因标准(|logFC| ≥ 2, FDR < 0.05, P < 0.05)。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 进行统计分析,各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,Oncomine 数据库 ACAA2 基因在正常组织与卵巢癌中的差异表达采用 *t* 检验,各组间比较采用 *F* 检验,ACAA2 基因表达与卵巢癌病患预后的关系采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACAA2 基因在人卵巢癌组织中的表达

自 Oncomine 数据库提取数据显示,自 2004 年开始,共有 9 项研究涉及 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织和正常组织中的表达,共有 1 569 个样本,文章分别发表于 Br J Cancer、Cancer Res、Clin Cancer Res、Cancer Sci,并有 1 168 个来自 TCGA 数据库(美国癌症与肿瘤基因组图谱)的样本。在 Oncomine 数据库中对这 9 项研究结果进行统计分析发现,与正常组相比,ACAA2 基因在卵巢癌组织中表达显著降低(*P* = 0.028) (图 1)。

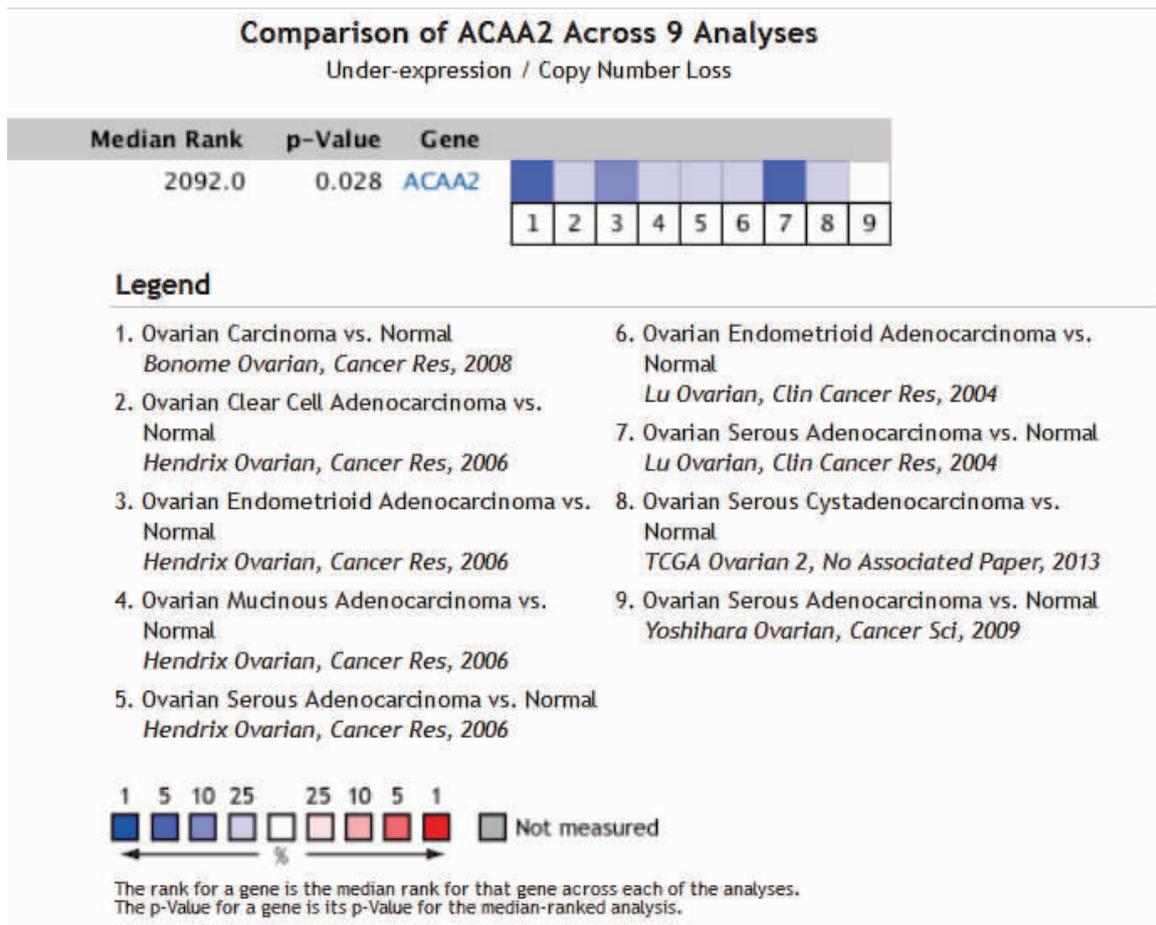


图 1 ACAA2 在 Oncomine 数据库中卵巢癌中的表达
Figure 1. ACAA2 Gene Expression in Ovarian Cancer in Studies Identified in Oncomine

2.2 不同数据集中 ACAA2 基因在卵巢癌和正常卵巢组织中的表达

Oncomine 数据库中有 9 项关于 ACAA2 基因卵巢肿瘤中表达水平的研究在 Bonome 等^[9]、Hendrix

等^[10]、Lu 等^[11]、Yoshihara 等^[12]及 TCGA 数据集 5 项涉及浆液性卵巢癌的研究中, ACAA2 在浆液性卵巢癌中的表达量均显著低于正常卵巢组织(P 均 < 0.05) (图 2)。

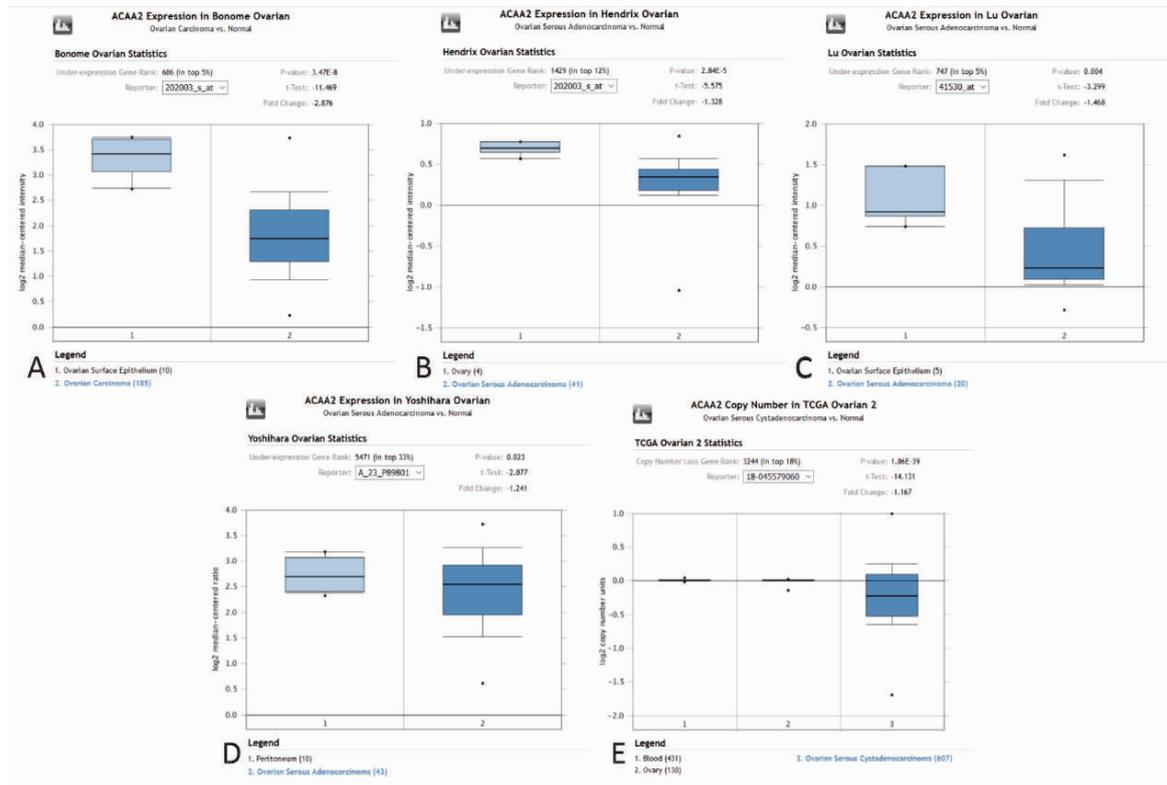


图 2 Oncomine 数据库中 ACAA2 在不同卵巢癌研究芯片中的表达 ($P < 0.05$)

Figure 2. ACAA2 Gene Expression in Different Ovarian Cancer Studies from Oncomine ($P < 0.05$)

2.3 ACAA2 水平与卵巢癌病患预后的关系

Kaplan-Meier Plotter 数据库分析结果显示: ACAA2 表达高的卵巢癌患者总生存率高于表达低者 ($P < 0.05$) (图 3)。

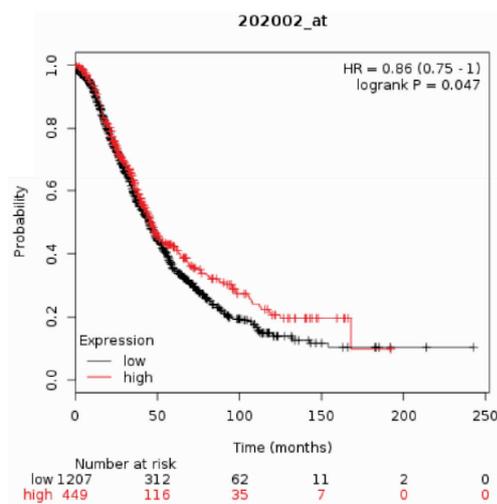


图 3 ACAA2 水平与卵巢癌患者总体生存率之间的关系
Figure 3. Relationship between ACAA2 Levels and Overall Survival of Ovarian Cancer Patients

2.4 血根碱对卵巢癌细胞 ACAA2 基因表达丰度的影响

基因芯片检测血根碱作用于卵巢癌 SKOV3 细胞后的基因表达谱, ACAA2 为其中一个差异表达基因, 血根碱处理后 ACAA2 水平显著增高 ($P < 0.001$, $FDR = 9.22 \times 10^{-7}$, $|\logFC| = 3.15$) (图 4)。

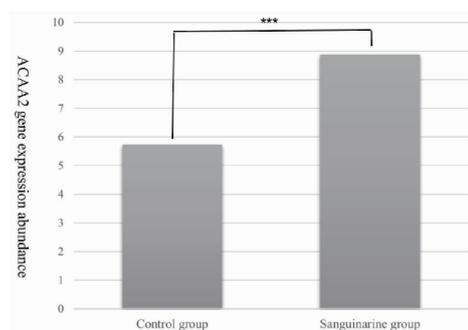


图 4 血根碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 ACAA2 基因表达的影响 (注: 与对照组比较, *** $P < 0.001$)
Figure 4. Effect of Sanguinarine on ACAA2 Gene Expression in SKOV3 Ovarian Carcinoma Cells (Sanguinarine Group vs Control Group, *** $P < 0.001$)

3 讨论

近年来,越来越多研究证实,脂质代谢与胶质母细胞瘤^[13]、乳腺癌^[14]、肺癌^[15]、直肠癌^[16]及胃癌^[17]等多种肿瘤的发生发展密切相关,脂肪生成增加几乎是所有癌细胞的共性,大部分产生的脂肪都在细胞增殖中用于细胞膜的构建^[18-19]。Kim 等^[20]提出卵巢癌恶性腹水中胆固醇升高,其机制是通过上调胆固醇受体 LXR α/β 及药物外排泵蛋白(ABCG2,MDR1)的表达来增加对 PAC 化疗方案(包括顺铂 DDP、阿霉素 ADM 及环磷酰胺 CTX)的敏感性。Schafer 等^[21]首次证明了脂肪酸氧化对肿瘤细胞代谢应激状态下的生存起着至关重要的作用。参与脂肪酸合成过程中的关键酶,如三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶、脂肪酸合酶以及乙酰辅酶 A 羧化酶在多种恶性肿瘤中表达活性增加^[22],并且 Qiu 等^[23]的研究表明膳食脂肪摄入及脂肪酸膳食与卵巢癌发生密切相关。

ACAA2 是脂肪酸 β -氧化途径中的关键酶,参与体外脂肪细胞分化。ACAA2 分布在线粒体中,脂肪酸在进行 β -氧化时产生的乙酰辅酶 A,在 ACAA2 作用下催化缩合进入三羧酸循环氧化释放维持细胞活性所需的能量,参与脂肪酸代谢、调节线粒体细胞信号转导、细胞凋亡信号等,为参与脂类代谢的关键基因。多位学者研究认为,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)通过 ACAA2 等关键基因作用于细胞脂肪酸摄取、线粒体脂肪酸氧化等途径参与脂质代谢,并提出 ACAA2 可能通过 PPAR 信号通路参与脂代谢^[24-25]。本研究通过挖掘并分析 Oncomine 数据库中收录的卵巢癌基因表达谱数据,发现 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织中的表达明显低于正常卵巢组织。Kaplan-Meier Plotter 数据库分析生存数据发现,高表达患者的预后更好,推测 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌中可能发挥抑癌基因的作用,并主要通过脂肪酸 β -氧化途径参与脂肪细胞的分化而发挥作用的。

中草药提取物的抗癌作用历史悠久,如紫杉醇、长春新碱和喜树碱等已广泛用于恶性肿瘤的治疗^[26]。近年来筛选以天然成为为主的有效且毒副作用小的中草药抗癌药物,并对具有抗癌活性的有效成分进行深入研究已成为抗肿瘤药物开发领域的热点之一。白屈菜 *Chelidonium majus L.* 最早记载于《救荒本草》用作镇痛药,也有记载白屈菜用于胃癌、皮肤癌、肺结核以及皮肤脓疮和虫蛇咬伤等的治

疗^[27]。目前白屈菜仍广泛用与我国的多种方剂中,如天蟾胶囊、理肺止咳胶囊方、辅助肺癌化疗的中药制剂方^[28]。乌克兰应用白屈菜提取白屈菜生物碱硫代磷酸复合物 UKRAIN 进行胰腺癌的治疗,取得良好疗效^[29]。血根碱为白屈菜主要成分之一,多项研究均证实血根碱可抑制胰腺癌及非小细胞肺癌^[7-8]。本课题组在前期研究中也证实,血根碱可以抑制卵巢癌、耐药卵巢癌细胞增殖及转移,并有诱导卵巢癌细胞凋亡的作用^[30-31]。为探讨 ACAA2 在卵巢癌治疗中的靶点作用,我们团队通过人全基因组表达谱芯片检测了血根碱作用于卵巢癌细胞株后的基因表达改变。基因芯片检测共获 1 185 个差异基因,ACAA2 为其中之一,并且血根碱可显著上调 ACAA2 基因表达丰度,这提示 ACAA2 可能为血根碱的一个靶基因,血根碱通过上调 ACAA2 而表达发挥抑制卵巢癌细胞增殖的作用。

综上所述,通过 Oncomine 数据库及 Kaplan-Meier Plotter 数据库生存分析软件进行卵巢癌中 ACAA2 相关信息的挖掘,我们发现 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织中表达降低,且其表达水平与卵巢癌预后呈正相关。细胞学试验初步证实,血根碱可能通过上调其表达抑制卵巢癌细胞增殖,但后期仍需进一步体外实验验证,同时深入探讨其作用机理,为卵巢癌的诊治提供新视角。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4):284-296.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [3] Desai A, Xu JY, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview[J]. World J Transl Med, 2014, 3(1):1-8.

- [4] Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: Screening and future directions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 195-200.
- [5] Guo HL, Zeng WG, Feng L, et al. Integrated transcriptomic analysis of distance-related field cancerization in rectal cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61107-61117.
- [6] 杨明慧, 雷钧涛, 张丹丹, 等. 白屈菜抗癌成分与作用的研究进展 [J]. *人参研究*, 2017, 2: 55-57.
- [7] Ma YM, Yu W, Shrivastava A, et al. Sanguinarine inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics by inducing oxidative stress and suppressing sonic hedgehog-Gli-Nanog pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 1047-1056.
- [8] Wei GX, Xu YH, Peng T, et al. Sanguinarine exhibits antitumor activity via up-regulation of Fas-associated factor 1 in non-small cell lung cancer [J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2017, 31(8): e21914.
- [9] Bonome T, Levine DA, Shih J, et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5478-5486.
- [10] Hendrix ND, Wu R, Kuick R, et al. Fibroblast growth factor 9 has oncogenic activity and is a downstream target of Wnt signaling in ovarian endometrioid adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1354-1362.
- [11] Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3291-3300.
- [12] Yoshihara K, Tajima A, Komata D, et al. Gene expression profiling of advanced-stage serous ovarian cancers distinguishes novel subclasses and implicates ZEB2 in tumor progression and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1421-1428.
- [13] Geng F, Cheng X, Wu XN, et al. Inhibition of SOAT1 suppresses glioblastoma growth via blocking SREBP-1-mediated lipogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5337-5348.
- [14] Wang TY, Fahrman JF, Lee H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-150.
- [15] Li FF, Zhang H, Li JJ, et al. Interaction with adipocytes induces lung adenocarcinoma A549 cell migration and tumor growth [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1973-1980.
- [16] Gao T, Li MT, Mu GQ, et al. PKC ζ phosphorylates SIRT6 to mediate fatty acid β -oxidation in colon cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(1): 61-73.
- [17] Dolatkhan H, Movahedian A, Somi MH, et al. Effect of pufas oral administration on the amount of apoptotic caspases enzymes in gastric cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(1): 93-101.
- [18] Beloribi -Djefallia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2016(5): e189.
- [19] Holthuis JCM, Menon AK. Lipid landscapes and pipelines in membrane homeostasis [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 48-57.
- [20] Kim S, Lee M, Dhanasekaran DN, et al. Activation of LXR α/β by cholesterol in malignant ascites promotes chemoresistance in ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1232.
- [21] Schafer ZT, Grassian AR, Song L, et al. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment [J]. *Nature*, 2009, 461(7260): 109-113.
- [22] Flavin R, Peluso S, Nguyen PL, et al. Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(4): 551-562.
- [23] Qiu WL, Lu H, Qi YN, et al. Dietary fat intake and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 37390-37406.
- [24] Nelson ER, Chang CY, Mc Donnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology [J]. *Trends Endocrin Metabol*, 2014, 25(12): 649-655.
- [25] Qadir M, Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(2): 158-161.
- [26] Muntean DM, Adrian S, Pavel IZ, et al. Modulation of cancer metabolism by phytochemicals-A brief overview [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(5): 684-692.
- [27] 朱橹原, 王家葵 等校注. 救荒本草校释与研究 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2007.
- [28] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2015 年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [29] Zemskov V, Prokopchuk O, Susak Y, et al. Efficacy of ukrain in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2002, 387(2): 84-89.
- [30] 梁宏. 基于生物信息学挖掘卵巢癌顺铂耐药机制及潜在治疗药物 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [31] 王妍妍, 张琴, 冷天艳, 等. 血根碱通过下调 TGF- β 1/Smad 通路抑制紫杉醇耐药卵巢癌细胞生长 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(7): 1127-1131.