

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.05.006

• 基础研究 •

15-脱氧前列腺素J2对胃癌生长影响及机制的体内研究



马秀梅¹, 高彦², 王芳¹, 耿丽萍¹, 李玉莲¹, 王玉芳¹

Effect of PPAR γ Ligands 15d-PGJ₂ on Gastric Cancer Growth and Its Mechanism *in vivo*

MA Xiumei¹, GAO Yan², WANG Fang¹, Geng Liping¹, Li Yulian¹, Wang Yufang¹

1.Department of Pathology, Inner Mongolia Medical University,Hohhot 010059,China;

2.Graduate School of Inner Mongolia Medical University

Abstract:Objective To investigate whether 15-deoxy prostaglandin J2 (15d-PGJ₂), natural ligand of peroxisome proliferator-activation gamma (PPAR γ) receptor, inhibit the growth of human gastric cancer cell and its regulation on the expressions of p27, Skp2, survivin and CD44 *in vivo*. **Methods** Human gastric carcinoma MGC803 cells were injected into upper body of right upper limb of 12 nude mice subcutaneously. When small nodules grew, all nude mice were divided into control and experimental group ($n=6$) randomly. Control group were given PBS, while the experimental group were given intravenous injection of 15d-PGJ₂ every day. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot were used to detect the expressions of p27, Skp2, survivin mRNA and protein in subcutaneously xenografted tumor tissues. Immunohistochemical staining was used to detect CD44 expression and for count the number of CD44-positive cells. **Results** After 15d-PGJ₂ was given for 16 times, the average tumor volume of experimental group(573.86 ± 242.90) mm³, was significantly smaller than that of control group(1244.01 ± 257.81) mm³($P<0.05$). The expressions of p27 mRNA and protein in experimental group were much higher than those in control group, while the expressions of Skp2, survivin mRNA and protein in experimental group were lower than those in control group. The rate of CD44 positive cells in experimental group(51.20 ± 12.45)%, was significantly lower than that of control group(85.45 ± 15.45)% ($P<0.05$). **Conclusion** 15d-PGJ₂ inhibits the growth of human gastric cancer cells and regulates the expressions of p27, Skp2, survivin and CD44 suggesting that 15d-PGJ₂ may be effective for treatment of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; PPAR γ ; 15d-PGJ₂; Nude mice

摘要:目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体gamma(PPAR γ)的天然配体15-脱氧前列腺素J2(15d-PGJ₂)在体内对人胃癌细胞生长的作用以及对survivin、p27、Skp2和CD44表达的影响。**方法** 将人胃癌MGC803细胞,注射在12只裸鼠右上肢肩背部皮下。待长出肉眼可见的肿瘤时,将12只裸鼠随机分为实验组和对照组,每组6只。实验组静脉给予15d-PGJ₂,对照组静脉给予PBS。应用反转录聚合酶链反应(RT-PCR)和Western blot方法分别检测皮下移植瘤组织中survivin、Skp2、p27的mRNA及蛋白的表达。应用免疫组织化学法检测瘤组织CD44的表达,并对阳性细胞进行计数。**结果** (1)给予15d-PGJ₂ 16次后,实验组裸鼠移植瘤平均体积(573.86 ± 242.90) mm³明显小于对照组裸鼠移植瘤平均体积(1206.46 ± 272.22) mm³ ($P<0.05$)。(2)实验组与对照组相比,瘤组织survivin和Skp2的mRNA及蛋白质低表达而p27 mRNA及蛋白质高表达。(3)CD44阳性细胞率,实验组(51.20 ± 12.45)%明显少于对照组(85.45 ± 15.45)% ($P<0.05$)。**结论** 15d-PGJ₂能抑制人胃癌细胞的生长,调节survivin、p27、Skp2和CD44的表达,提示15d-PGJ₂有可能对治疗胃癌有效。

关键词: 胃癌; PPAR γ ; 15d-PGJ₂; 裸鼠

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

0 引言

过氧化物酶体增殖物激活受体gamma(PPAR γ)是一种配体激活的转录因子,它的配体可分为合成配体和天然配体两类。其中15-脱氧前列腺素J2(15-Deoxy-delta^{12,14}-prostaglandin J2, 15d-PGJ₂)是一个重要的天然PPAR γ 配体^[1]。最近研究表明,

收稿日期: 2013-04-18; 修回日期: 2013-10-13
基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2011MS1160)
作者单位: 1.010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院病理科; 2.内蒙古医科大学研究生院学院
作者简介: 马秀梅(1970-),女,博士,教授,主要从事消化系统肿瘤研究

PPAR γ 除了参与调节脂肪代谢、脂肪细胞分化、动脉粥样硬化形成、肥胖、糖尿病及炎症反应的病理过程等经典作用外,与肿瘤的形成也有密切关系,其配体在一些肿瘤通过抑制增殖、诱导凋亡、诱导终端分化、抑制转移和血管的形成等,具有抗肿瘤作用^[2-7]。我们前期在体外的研究显示,PPAR γ 的天然配体15d-PGJ₂通过下调抑制凋亡的蛋白survivin、细胞周期中S期激酶相关蛋白2(Skp2)和上调细胞周期素依赖激酶抑制剂p27蛋白诱导人胃癌细胞凋亡及将胃癌细胞阻滞在细胞周期的G₀/G₁期,抑制人胃癌细胞的生长^[8]。可见,PPAR γ 的天然配体15d-PGJ₂可能治疗胃癌有效。那么,PPAR γ 的天然配体15d-PGJ₂在体内是否能抑制人胃癌细胞生长,是否也通过调节survivin、p27和Skp2的表达呢?目前有研究认为细胞表面跨膜糖蛋白CD44表达阳性的瘤细胞为胃癌的干细胞^[9]。那么,PPAR γ 的天然配体15d-PGJ₂在体内对胃癌干细胞的生长是否有影响呢?这些有待进一步探讨。为此,本实验将应用人胃癌细胞建立裸鼠移植瘤模型,探讨在体内15d-PGJ₂应用后,是否能抑制人胃癌细胞生长;探讨15d-PGJ₂是否能调节survivin、Skp2、p27的mRNA及蛋白表达变化,探讨15d-PGJ₂是否能影响人胃癌细胞裸鼠移植瘤组织中CD44表达阳性瘤细胞量的变化,探讨15d-PGJ₂对人胃癌干细胞生长的影响,为15d-PGJ₂能否用于治疗胃癌以及机制提供可靠体内依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养与裸鼠饲养

人胃癌MGC803细胞购于北京市肿瘤研究所,细胞保持在RPMI 1640培养液,并辅以10%的新胎牛血清,于37℃、5% CO₂培养箱内培养。1 mg 15d-PGJ₂ (Cayman USA) 溶解在40 μ mol/L二甲亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)中,用PBS稀释至40 μ mol/L时,DMSO的终浓度为0.047%。BALB/c-nu裸鼠4~5周龄、体质量15~18g、雄性,由中国医学科学院实验动物繁殖场提供,其特性已鉴定,动物合格证号:SCXK(京)2005-0013,在恒温(25℃~27℃)、恒湿(45%~50%)的SPF层流室中饲养。

1.2 裸鼠皮下移植瘤模型的建立

取12只裸鼠,将对数生长期的胃癌MGC803细胞,制成5 \times 10⁷/ml的细胞悬液,按每只裸鼠0.2 ml分别注入裸鼠右上肢背部皮下。待长出肉眼可见的小结节,将12只裸鼠随机分为对照组和实验

组两组,每组6只。对照组裸鼠尾静脉每天给予DMSO的终浓度为0.047%的PBS,实验组裸鼠通过尾静脉按5 mg/kg每天给予15d-PGJ₂^[10]。每日观察并记录肿瘤形态、大小和体积,计算肿瘤体积V=ab²/2(a:最大径,b:最小径)^[11],及肿瘤体积抑制率=(对照组体积-实验组体积)/对照组体积 \times 100%^[12],并绘制肿瘤生长曲线。给予15d-PGJ₂ 21次后的第4天处死裸鼠,取出肿瘤组织和裸鼠的肝脏、脾脏和肾脏,将一部分肿瘤组织以10%的甲醛溶液固定,用于HE染色后病理学诊断和CD44免疫组织化学检测;一部分用液氮速冻,用于Western blot和RT-PCR检测。将裸鼠的肝脏、脾脏和肾脏以10%的甲醛溶液固定,用HE染色后观察有无损伤。

1.3 RT-PCR检测皮下移植瘤组织survivin、Skp2和p27 mRNA的表达

将用液氮速冻的瘤组织在研钵中研磨成粉末,以Trizol试剂(invitrogen)提取总RNA,经紫外分光光度计定量RNA,琼脂糖凝胶电泳验证RNA完整性。RT-PCR 两步法(杭州博日)进行目的基因的扩增, β -actin为内参。survivin引物序列上游:5'-GGACCACCGCATCTCTACAT-3',下游:5'-GCACTTTCTTCGCGAGTTTCC-3'。扩增片段长度338bp。Skp2:上游5'-GCTGCTAAAGGTCTCTGGTGT-3';下游5'-AGGCTTAGATTC TGCAACTTG-3',扩增片段长度:291bp。p27:上游5'-CCGACGATTCTTCTACTCAA-3',下游5'-GAGGCAGATCATTTAAGAGTG-3',扩增片段长度为316bp。 β -actin:上游5'-ATCTGGCACCACACCTTCTACAATGAGCTGCG-3',下游5'-CGTCATATCCTGCTTGCTGATCCACATCTGC-3'。扩增片段长度为838bp, survivin PCR反应条件94℃预变性5 min,40个循环(94℃ 30s—59℃ 30s—72℃ 30s),72℃最后延8 min, Skp2 PCR反应条件:94℃预变性4 min,31个循环(94℃ 30 s—58℃ 30 s—72℃ 1 min),72℃延伸7 min, p27 PCR反应条件:94℃预变性4 min,扩增33个循环(94℃ 30s—60℃ 30s—72℃ 1 min),72℃延伸7 min。 β -actin PCR 条件:94℃预变性5min,35个循环(95℃ 15s—60℃ 1min—72℃ 30s),72℃最后延伸7 min,扩增产物经琼脂糖凝胶电泳,凝胶扫描仪行DNA电泳条带扫描。

1.4 Western blot检测皮下移植瘤组织survivin、Skp2和p27蛋白的表达

将用液氮速冻的瘤组织在研钵中研磨成粉末,

倒入匀浆器，加入蛋白裂解液（碧云天生物技术研究），反复抽吸成蛋清状，冰上裂解1 h，4℃、14 000 g/min 离心5 min，取上清液，采用紫外分光光度法测定总蛋白浓度。取40μg 蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳，电转移至PVDF膜上，5%脱脂奶粉封闭非特异性抗原，分别加入1:500 稀释的兔抗人Survivin抗体（Santa Cruz）多克隆抗体，1:100稀释的Skp2抗体(Zymed USA)，1:30的P27鼠抗人抗体（Santa Cruz）和β-actin 抗体（Santa Cruz），4℃过夜。用含0.1%Tween 20 的TBS洗膜，加入1:1 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的二抗，室温下作用1 h，洗膜后化学发光法显色，将条带结果进行扫描。

1.5 免疫组织化学SP方法检测裸鼠移植瘤组织中CD44表达阳性细胞量的变化

采用标准非生物素辣根过氧化物酶（NON-BIOTIN HRP）免疫组织化学两步法(ZYMED)。用橘橐酸缓冲液（0.01M, pH6.4）在800W微波炉热抗原修复12min。鼠抗人单克隆抗体 CD44(1:80 稀释, Santa Cruz) 4℃孵育过夜。DAB显色，苏木精对比染色细胞核。每次以PBS代替一抗作为阴性对照。用已知阳性的切片作为阳性对照。在光学显微镜下，对每张切片在高倍镜（×400）下计数15个视野。CD44以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性。在肿瘤处选取CD44染色好的区域，至少10个高倍镜视野(×400)，计数1 000个细胞，计算阳性细胞所占的百分率，作为CD44的阳性率（%），阳性率（%）=阳性细胞数/总细胞数×100%，每例标本重复三次，取其平均值。

1.6 统计学方法

采用SPSS13.0软件进行统计学分析。所有结果以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两组间均数比较采用*t*检验，*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人胃癌MGC 803细胞建立的裸鼠皮下移植瘤

人胃癌MGC 803细胞接种于12只裸鼠皮下，在接种后第7天，均出现肉眼可见的小丘样隆起。裸鼠生长状态良好，饮食及活动正常，无其他明显不良反应。

2.2 15d-PGJ₂对裸鼠皮下移植瘤生长的影响

接种人胃癌MGC 803细胞的第10天（即开始给予15d-PGJ₂第4天后），两组裸鼠移植瘤体积逐渐出现变化，第12天，实验组裸鼠移植瘤平均体积为（25.01±11.24）mm³，对照组裸鼠移植瘤平

均体积为（79.39±59.09）mm³。第14天开始，实验组的裸鼠移植瘤体积（47.75±18.50）mm³显著低于对照组（167.07±108.07）mm³，生长速度明显慢于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，其皮下移植瘤明显小于对照组裸鼠，见图1。实验结束时（即给予15d-PGJ₂ 16次后的第3天；即接种人胃癌MGC 803细胞的第25天）实验组和对照组肿瘤体积分别为（573.86±242.90）mm³和(1206.46±272.22)mm³，前者明显小于后者（*P* < 0.05），15d-PGJ₂对实验组裸鼠移植瘤的体积抑制率为(53.71±5.8)%。以接种胃癌MGC 803细胞天数为横坐标，测量并计算肿瘤体积为纵坐标，绘制肿瘤生长曲线，见图2。从肿瘤生长的曲线可以看出，随着15d-PGJ₂作用时间的延长，两组曲线升高趋势和速度出现变化，即实验组的裸鼠肿瘤生长受到抑制。从每天测量裸鼠体积的数据也可计算出对照组和实验组裸鼠皮下移植瘤的平均体积。

2.3 裸鼠移植瘤及肝脏、肾脏和脾脏的光镜形态学观察

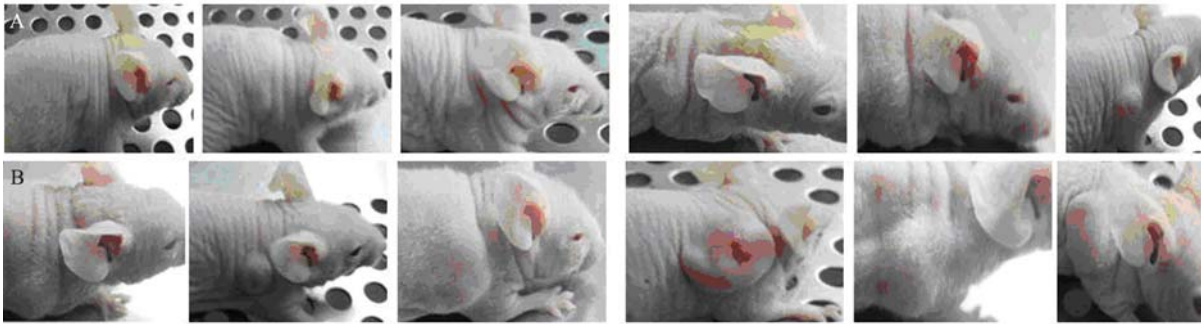
光学显微镜下可见移植瘤细胞有明显异型性，细胞大小不一，细胞核大小、形状及染色不一，核分裂相易见，为低分化腺癌，瘤组织部分区域内可见坏死，见图3。另裸鼠肝脏、肾脏和脾脏在光镜下，没有观察到任何损伤的表现。

2.4 15d-PGJ₂对移植瘤p27、Skp2及survivin mRNA表达的影响

15d-PGJ₂对移植瘤p27、Skp2及survivin mRNA表达的影响，经RT-PCR检测结果显示，与对照组相比，实验组p27mRNA条带亮度增强，Skp2和survivin mRNA条带亮度减弱，见图4；定量后，实验组p27、Skp2及survivin mRNA的含量分别为0.30±0.13、0.25±0.10和0.40±0.13，而对照组分别为0.18±0.10、0.38±0.12和0.46±0.19，经统计学分析表明，p27、Skp2及survivin mRNA的含量，实验组与对照组之间差异有统计学意义(*P* < 0.05)，实验组p27 mRNA的含量明显低于对照组，实验组Skp2及survivin mRNA的含量明显高于对照组。这表明15d-PGJ₂ 抑制Skp2、survivin mRNA表达，而促进p27 mRNA表达。

2.5 15d-PGJ₂对移植瘤组织中p27、Skp2及survivin 蛋白的影响

15d-PGJ₂对移植瘤p27、Skp2及survivin mRNA表达的影响，经Western blot检测结果显示，与对照组相比，实验组P27蛋白条带颜色变深，Skp2和survivin蛋白条带颜色变浅，表明p27蛋白高表达，



A:experimental group;B:control group

图1 静脉注射15d-PGJ₂ 7天后两组裸鼠的皮下移植瘤

Figure1 Subcutaneous xenograft tumors of two groups after intravenous injection of 15d-PGJ₂ for 7 d

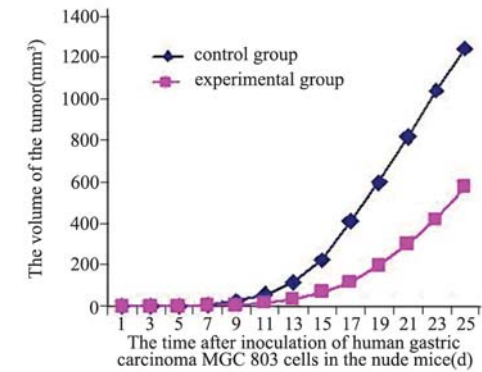


图2 两组裸鼠皮下移植瘤生长曲线

Figure2 Growth curves of subcutaneous xenograft tumor of two groups

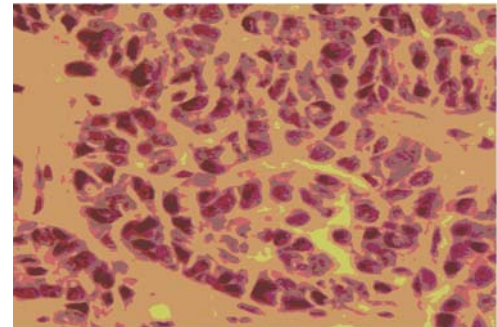


图3 裸鼠皮下移植瘤的光学显微镜下的组织学形态(HE ×400)

Figure3 Histological morphology of subcutaneous xenograft tumor of nude mice under light microscope(HE ×400)

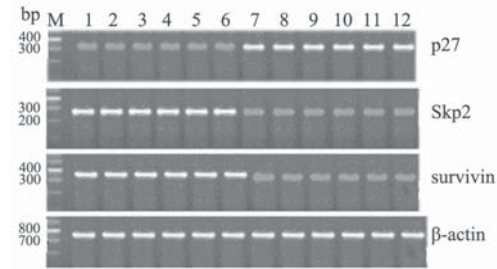
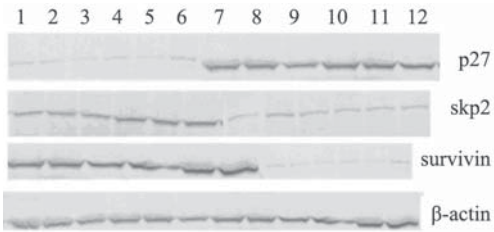


图4 RT-PCR检测的裸鼠皮下移植瘤组织中p27、Skp2、survivin mRNA的表达

Figure4 Expressions of p27, Skp2 and survivin mRNA of subcutaneous xenograft tumor of nude mice detected by RT-PCR

Skp2和survivin蛋白低表达，见图5。定量后，实验组p27、Skp2及survivin 蛋白的含量分别为 1.02 ± 0.01 、 0.81 ± 0.02 和 0.75 ± 0.07 ，而对照组分别为 0.30 ± 0.02 、 1.39 ± 0.01 和 1.49 ± 0.04 ，经统计学分析表明，p27、Skp2及survivin 蛋白的含量，实验组与对照组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)，实验组p27 mRNA蛋白的含量明显低于对照组，实验组Skp2及survivin 蛋白的含量明显高于对照组。这表明15d-PGJ₂ 抑制Skp2、survivin 蛋白表达，而促进p27 蛋白表达。

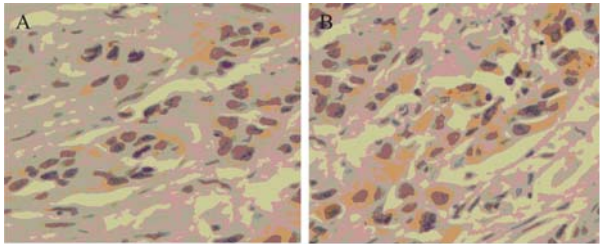
2.6 免疫组织化学检测两组裸鼠皮下移植瘤的CD44阳性细胞表达



1-6:control group;7-12:experimental group

图5 Western blot检测15d-PGJ₂对移植瘤组织中p27、Skp2、survivin蛋白表达

Figure5 Expressions of p27, Skp2 and survivin protein of subcutaneous xenograft tumor of nude mice detected by Western blot



A:experimental group;B:control group

图6 免疫组织化学检测裸鼠皮下移植瘤的CD44的表达 (IHC ×400)

Figure6 CD44 expression of subcutaneous xenograft tumor of nude mice detected by immunohistochemistry(IHC ×400)

免疫组织化学染色结果显示，CD44表达在实验组和对照组的瘤细胞胞质中，均呈棕黄色，实验组CD44阳性细胞数量较少，见图6。经统计学检验显示，实验组CD44阳性细胞率为（51.20±12.45）%，对照组CD44阳性细胞率为（85.45±15.45）%，两组比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。这表明15d-PGJ₂抑制裸鼠移植瘤CD44表达。

3 讨论

建立肿瘤模型应首先解决宿主动物的免疫排斥反应。BALB/C裸鼠，是已被国际上认可的实验动物^[13]。该种小鼠无胸腺，缺乏免疫反应，属于免疫缺陷动物。裸鼠体内细胞较接近人体内细胞的情况，接种肿瘤细胞成活率较高。该移植瘤模型能够很好地观察人体内肿瘤细胞的自然生长情况。肿瘤表浅易于记录观察，且能完整的保持原发瘤的生物学特征。

本实验中，我们建立该裸鼠模型，利用BALB/C-nu裸鼠建立了人胃癌MGC803细胞的皮下移植瘤模型并取得了成功。但在实验中需要注意：(1)保证裸鼠饲养环境的无菌；(2)接种细胞时避免污染；(3)注意皮下注射时的深度和力度，避免皮丘散开。

本实验将人胃癌MGC803细胞接种到12只裸鼠皮下，在接种后第7天，均出现肉眼可见的小丘样隆起，实验组裸鼠尾静脉每天给予5mg/kg 的15d-PGJ₂。在接种人胃癌MGC803细胞的第10天（即开始给予15d-PGJ₂第4天后），两组裸鼠移植瘤体积逐渐出现变化，实验组裸鼠肿瘤生长明显缓慢，第12天，实验组裸鼠移植瘤平均体积为（25.01±11.24）mm³，对照组裸鼠移植瘤平均体积为（79.39±59.09）mm³。第14天开始，实验组的裸鼠移植瘤体积（47.75±18.50）mm³显著低于对照组（167.07±108.07）mm³，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），实验结束时（即给予15d-PGJ₂ 16次后的第3天；即接种人胃癌MGC803细胞的第25天）实验组和对照组肿瘤体积分别为（573.86±242.90）mm³和（1206.46±272.22）mm³，前者明显小于后者（ $P<0.05$ ），15d-PGJ₂对实验组裸鼠移植瘤的体积抑制率为（53.71±5.8）%。可见，15d-PGJ₂能有效抑制人胃癌MGC803细胞在裸鼠皮下建立的移植瘤的生长，这表明15d-PGJ₂在体内能有效地抑制胃癌细胞的生长。

细胞周期的紊乱对大多数恶性肿瘤的发生和

发展是必需的。p27是一个推动细胞周期由G₁~S期的cyclinE-CDK2和cyclinA-CDK2的抑制剂。因此，p27功能缺失和低表达加速细胞周期的进程，预示细胞可能恶性转化和加速生长。p27的量主要被转录后泛素蛋白酶体介导的蛋白降解调节。首先在G₁晚期CDK2导致p27的Thr187部位磷酸化，然后由包括Skp1、Cull、Rbx1/Roc1和F-BOX蛋白S期激酶相关蛋白2（S-phase kinase-associated protein 2, Skp2）的泛素连接酶复合体(SCFSkp2)将泛素分子加入，多聚泛素化的p27在蛋白体内降解，将p27这个细胞周期的闸移开，细胞由G₁期进入S期。Skp2蛋白表达对于p27泛素化和接下来的降解是必需的。

survivin是凋亡抑制蛋白家族中的一员，研究认为，绝大多数恶性肿瘤中都有survivin高表达。survivin 作用机制包括两方面，一是通过抑制细胞凋亡转导通路中的半胱氨酸蛋白caspase-3和caspase-7的活性，阻断细胞的凋亡过程，促进肿瘤发生发展；二是加速细胞增殖。研究表明，survivin主要在G₂/M期表达，可以对抗G₂/M期诱导的凋亡，在癌组织中，它通过有丝分裂促进转化细胞的异常增殖。survivin 在肿瘤组织的过度表达，反映肿瘤细胞凋亡“开关”启动受限，增殖周期加速，使得细胞增殖和凋亡紊乱，肿瘤生长旺盛。

我们前期在体外的研究显示，过氧化物酶体增殖物激活受体gamma（peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ ）的天然配体15-脱氧前列腺素J₂（15-Deoxy-delta^{12,14}-prostaglandin J₂, 15d-PGJ₂）通过下调抑制凋亡的蛋白survivin、细胞周期中S期激酶相关蛋白2（Skp2）和上调细胞周期素依赖激酶抑制剂p27蛋白诱导人胃癌细胞凋亡及将胃癌细胞阻滞在细胞周期中G₀/G₁期，抑制人胃癌细胞的生长^[8]。

本实验中经RT-PCR和Western blot检测发现，给予15d-PGJ₂的裸鼠皮下移植瘤中survivin 和Skp2的mRNA及蛋白质低表达而p27 mRNA及蛋白质高表达。可见，15d-PGJ₂在体内也可以下调抑制凋亡的蛋白survivin、细胞周期中Skp2和上调细胞周期素依赖激酶抑制剂p27蛋白的表达，这可能是15d-PGJ₂抑制人胃癌细胞的生长的机制之一。

目前，一些美国专家研究显示，在胃癌，细胞表面跨膜糖蛋白CD44表达阳性的瘤细胞可能为胃癌的干细胞^[9]，本实验观察到，实验组CD44阳性细胞率[(51.20±12.45)%]，明显低于对照组CD44

阳性细胞率[(85.45±15.45)%] ($P<0.05$) , 结果表明, 15d-PGJ2也可能抑制胃癌干细胞的数量, 这可能也是15d-PGJ2能抑制胃癌细胞生长的又一机制。

参考文献:

[1] Forman BM, Tontonoz P, Chen J, *et al.* 15-Deoxy-delta12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma[J].Cell, 1995, 83(5): 803-12.

[2] Tennis MA, Van Scoyk MM, Freeman SV,*et al.* Sprouty-4 inhibits transformed cell growth, migration and invasion, and epithelial-mesenchymal transition, and is regulated by Wnt7A through PPARgamma in non-small cell lung cancer[J].Mol Cancer Res,2010, 8(6):833-43.

[3] Papi A, Rocchi P, Ferreri AM, *et al.* RXRgamma and PPARgamma ligands in combination to inhibit proliferation and invasiveness in colon cancer cell[J].Cancer Lett,2010, 297(1):65-74.

[4] Simpson-Haidaris PJ, Pollock SJ, Ramon S, *et al.* Anticancer role of PPARgamma agonists in hematological malignancies found in the vasculature, marrow and eyes[J].PPAR Res,2010, 2010:814609.

[5] Shim J, Kim BH, Kim YI, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands, pioglitazone and 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2), have antineoplastic effects against hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma cells[J].Int J Oncol,2010, 36(1):223-31.

[6] Toaldo C, Pizzimenti S, Cerbone A, *et al.* PPARgamma ligands inhibit telomerase activity and hTERT expression through modulation of the Myc/Mad/Max network in colon cancer cells[J].

J Cell Mol Med,2010, 14(6A):1347-57.

[7] Diers AR, Dranka BP, Ricart KC, *et al.* Modulation of mammary cancer cell migration by 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2): implications for anti-metastatic therapy[J].Biochem J,2010, 430(1):69-78.

[8] Ma XM, Yu H, Huai N. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is essential in the pathogenesis of gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2009,15(31):3874-83.

[9] Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ,*et al.* Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer[J]. Pathol Int, 2012, 62(2):112-9.

[10] Shin SW, Seo CY, Han H, *et al.*15d-PGJ2 induces apoptosis by reactive oxygen species-mediated inactivation of Akt in leukemia and colorectal cancer cells and shows in vivo antitumor activity[J].Clin Cancer Res,2009,15(17):5414-25.

[11] Zhang ZH, Chen Y, Zhao HJ, *et al.* Silencing of heparanase by siRNA inhibits tumor metastasis and angiogenesis of human breast cancer in vitro and in vivo[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(4):587-95.

[12] Gao H, Wang JY, Shen XZ, *et al.* Preparation of magnetic polybutylcyanoacrylate nanospheres encapsulated with aclacinomycin A and its effect on gastric tumor[J]. World J Gastroenterol, 2004 ,10(14):2010-3.

[13] Rivette AS, Tokar EJ, Williams DE, *et al.* Selection of cell lines with enhanced invasive phenotype from xenografts of the human prostate cancer cell line WPE1-NB26[J]. J Exp Ther Oncol, 2005, 5(2): 111-23.

[编辑校对: 刘红武]