

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.19.007

## 长链非编码 RNA PANDAR 对骨肉瘤细胞阿霉素耐药的机制研究\*

殷生良,孙雅静,侯婷婷

辽宁省沈阳市骨科医院小儿骨科,辽宁沈阳 110000

**摘要:**目的 观察长链非编码 RNA(lncRNA)PANDAR 对骨肉瘤细胞增殖、凋亡及对阿霉素化疗耐药的影响,并探讨其机制。方法 采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测骨肉瘤细胞系和人正常成骨细胞及阿霉素耐药骨肉瘤细胞中 lncRNA PANDAR 和 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因相对表达水平。抑制 lncRNA PANDAR 表达后,采用 qPCR 和蛋白质印迹法检测 Bcl-2 的相对表达水平;同时过表达 Bcl-2,CCK-8 检测各组细胞增殖情况,Annexin V-FITC PI 染色流式细胞术检测各组细胞凋亡率。在耐药与非耐药的骨肉瘤细胞培养基中加入阿霉素检测各组细胞生存率。结果 与人正常成骨细胞相比,骨肉瘤细胞中 lncRNA PANDAR 过表达( $P < 0.05$ )。抑制 lncRNA PANDAR 表达后,骨肉瘤细胞中 Bcl-2 表达下调( $P < 0.05$ )。抑制 lncRNA PANDAR 表达后,细胞增殖能力明显减弱( $P < 0.05$ ),凋亡增加( $P < 0.05$ ),而过表达 Bcl-2 后,凋亡减少( $P < 0.05$ )。在耐药与非耐药的骨肉瘤细胞培养基中加入阿霉素,抑制 lncRNA PANDAR 后,肿瘤耐药能力减弱,加入 Bcl-2 后部分恢复,si-lncRNA PANDAR 对肿瘤耐药的抑制作用在非耐药细胞中效果更为明显( $P < 0.05$ )。结论 lncRNA PANDAR 可通过调控 Bcl-2 的表达而调节骨肉瘤细胞的增殖、凋亡和化疗耐药,参与骨肉瘤的发生、发展。

**关键词:**骨肉瘤; 长链非编码 RNA PANDAR; B 淋巴细胞瘤-2; 细胞增殖; 细胞凋亡; 化疗耐药  
**中图分类号:**R738.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)19-2773-05

Study on the mechanism of long non-coding RNA PANDAR against adriamycin resistance in osteosarcoma cells\*

YIN Shengliang, SUN Yajing, HOU Tingting

Department of Pediatric Orthopaedic, Shenyang Orthopaedic Hospital, Shenyang, Liaoning 110000, China

**Abstract: Objective** To research the role and mechanism of long non-coding RNA (lncRNA) PANDAR in proliferation, apoptosis and adriamycin chemotherapy-resistant of osteosarcoma cells. **Methods** The expression of B lymphocyte tumor-2 (Bcl-2) gene and lncRNA PANDAR normal osteoblast, osteosarcoma and osteosarcoma/adriamycin chemotherapy-resistant cells were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qPCR). The relative expression level of Bcl-2 in osteosarcoma cells after down-regulated lncRNA PANDAR were examined by qPCR and Western blot. After inhibited lncRNA PANDAR and overexpressed Bcl-2, the changes in abilities of proliferation of each group was examined by CCK-8. The apoptotic rates of each group were examined by Annexin V-FITC PI after transfection. Cell viabilities were detected after transfection and culture with resistant and non-resistant osteosarcoma cells of each group. **Results** Compared with normal osteoblasts, lncRNA PANDAR was overexpressed in osteosarcoma cells ( $P < 0.05$ ). After inhibiting the expression of lncRNA PANDAR, the expression of Bcl-2 in osteosarcoma cells was down-regulated ( $P < 0.05$ ). After inhibiting the expression of lncRNA PANDAR, the cell proliferation ability was significantly weakened ( $P < 0.05$ ) and apoptosis was increased ( $P < 0.05$ ), while after overexpression of Bcl-2, apoptosis was reduced ( $P < 0.05$ ). Adding adriamycin to drug-resistant and non-drug-resistant osteosarcoma cell culture media inhibited lncRNA PANDAR, the tumor resistance ability was weakened, and the tumor resistance was partially recovered after adding Bcl-2. The inhibitory effect of si-lncRNA PANDAR on tumor resistance was more obvious in non-resistant cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** lncRNA PANDAR can regulate the proliferation, apoptosis and adriamycin chemotherapy-resistant of osteosarcoma cells by regulating the expression of Bcl-2, and adjust the occurrence and development of osteosarcoma.

\* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2016011114)。

作者简介:殷生良,男,主治医师,主要从事小儿骨病基础和临床相关研究。

**Key words:** osteosarcoma; long non-coding RNA PANDAR; B lymphocyte tumor-2; cell proliferation; cell apoptosis; chemotherapy-resistant

骨肉瘤是一种起源于间质细胞的肌肉-骨骼恶性肿瘤,骨肉瘤的发生率约为百万分之三,男性骨肉瘤的发生率高于女性<sup>[1]</sup>。骨肉瘤的易发部位为长骨的髓端,尤其是在膝关节周围的股骨远端和肱骨近端。骨肉瘤病程进展迅速,发病率和病死率高<sup>[2]</sup>。目前,骨肉瘤的治疗主要有手术、化疗、免疫治疗等。骨肉瘤细胞的强大增殖能力和耐药性是影响预后的重要因素<sup>[3]</sup>。尽管阿霉素是晚期骨肉瘤化疗的主要药物之一,但有 40%~45% 的骨肉瘤患者对阿霉素无反应,或仅部分反应,阿霉素耐药的发生是骨肉瘤化疗失败的主要原因。因此,为了开发更有效的治疗方法,探索骨肉瘤耐药的分子机制十分重要。

在过去的几十年里,研究者从表观遗传学、细胞周期和凋亡、自噬等方面进行了研究。诸如 ABC 转运蛋白家族基因及凋亡相关的重要通路<sup>[4]</sup>,被证实肿瘤细胞耐药中发挥重要作用。但是,骨肉瘤耐药的分子机制尚不完全清楚,相关靶向药物仍缺乏临床疗效。近年来,随着人类基因组计划的完成和高通量测序技术的进步,研究人员已逐渐将研究中心放在非编码 RNA(ncRNA)的生物学功能上。ncRNA 在调控基因表达中起着至关重要的作用<sup>[5]</sup>。其中,有一类长度超过 200 个核苷酸的长链非编码 RNA(lncRNA),广泛参与生物体的生命过程,并发现多种 lncRNA 可参与肿瘤耐药的发生过程。因此,进一步明确 lncRNA 参与骨肉瘤阿霉素耐药的分子机制十分必要。

在本研究中,笔者发现 lncRNA PANDAR 在骨肉瘤细胞中过表达,抑制 lncRNA PANDAR 后可抑制骨肉瘤细胞增殖,促进凋亡,并可抑制骨肉瘤细胞对阿霉素的耐药性,现报道如下。

## 1 材料与方 法

**1.1 材料** 骨肉瘤细胞 Saos-2、U2OS、MG-63,人正常成骨细胞 NHOst,阿霉素耐药(DOX)骨肉瘤细胞 MG-63/DOX 购自美国菌种保藏中心;胎牛血清、DMEM 培养基购自美国 Gibico 公司;无菌培养箱购自美国 Thermo 公司;PANDAR si-RNA、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)过表达质粒及定量引物购自中国吉凯基因化学技术有限公司;PCR 引物购自中国生工生物工程有限公司;Bcl-2 抗体、SYRB Green 染料及反转录试剂盒购自日本 Takara 公司;转染试剂 Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司;实时荧光定量 PCR(qPCR)仪购自瑞士 Roche 公司。

## 1.2 方 法

**1.2.1 细胞培养** 配制含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,同时加入 1% 青、链霉素用于细胞培养;培养箱条件:37℃,5%CO<sub>2</sub>,细胞克隆至 80%~90% 更换培养基。

**1.2.2 qPCR** 检测人正常成骨细胞 NHOst 和骨肉瘤细胞株中 PANDAR 的表达。TRIzol 法提取总 RNA,并检测纯度及浓度。依据 Takara 公司说明书进行反转录和 qPCR 反应。lncRNA PANDAR 的上游引物序列为 5'-TAA GGT GGT GGC ATT GAG-3',下游引物序列为 5'-CAG GTC TTG GAT TGA GGA A-3';Bcl-2 的上游引物序列为 5'-TGT GGA TGA CTG AGT ACC T-3',下游引物序列为 5'-CAG AGA CAG CCA GGA GAA-3';U6 作为内参进行相对定量,U6 的上游引物序列为 5'-TTA TGG GTC CTA GCC TGA C-3',下游引物序列为 5'-CAC TAT TGC GGG CTG C-3'。2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算两者的相对表达水平,重复 3 次。

**1.2.3 细胞转染** 依据基因转染操作手册,Lipofectamine 2000 将过表达和沉默载体转染至细胞。细胞转染 48 h 后,观察细胞生长情况,收集细胞用于进一步研究。

**1.2.4 蛋白质印迹法** 提取细胞总蛋白,制备 8% 聚丙烯酰胺凝胶,每孔 20 μg 上样;80 V 浓缩胶,120 V 分离胶进行电泳,100 V 转膜 90 min,5% 牛血清清蛋白封闭聚偏二氟乙烯膜 1 h,加一抗,4℃ 振荡过夜。TBST 洗涤后滴加二抗,37℃ 孵育 1 h,显影成像。特异性条带灰度值由 ImageJ 软件获取。

**1.2.5 CCK-8 试验评估细胞增殖能力** 遵照 CCK-8 试剂盒说明书进行。细胞接种于 96 孔培养板,于转染后 24、48、72 h 加入 CCK-8 试剂,37℃,5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 2 h,多功能酶标仪测定吸光度值(A<sub>450</sub>),评估细胞增殖情况。每组设 2 个复孔,实验重复 3 次。

**1.2.6 Annexin V-FITC PI 双染色流式细胞仪检测细胞凋亡** 细胞处理后,用 4℃ 磷酸盐缓冲液对细胞进行胰蛋白酶化和洗涤。根据操作手册,使用 Annexin V-FITC PI 检测试剂盒在黑暗中孵育细胞悬液 15 min。流式细胞术检测细胞凋亡,实验重复 3 次。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 进行统计分析,计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析和独立样本 *t* 检验分别进行统计分析。以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

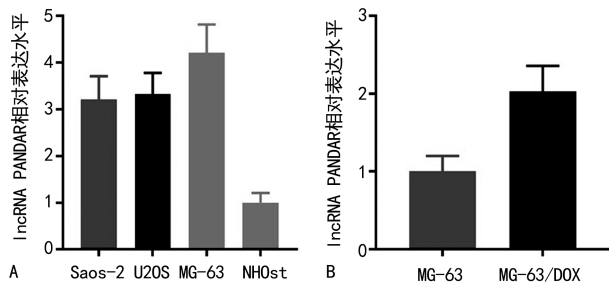
## 2 结 果

**2.1 lncRNA PANDAR 在人正常成骨细胞、骨肉瘤细胞、MG-63/DOX 中表达情况** qPCR 检测 lncRNA PANDAR 在细胞株中的表达,骨肉瘤细胞 Saos-2、U2OS、MG-63 中 lncRNA PANDAR 的相对表达水平分别为(3.21±0.50)、(3.33±0.45)、(4.21±0.61),较人正常成骨细胞 NHOst 中的 lncRNA PANDAR 的相对表达水平(1.00±0.21)明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时与 MG-63 中相

对表达水平 ( $1.00 \pm 0.20$ ) 比较, lncRNA PANDAR 在 MG-63/DOX 相对表达水平 ( $2.03 \pm 0.33$ ) 明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

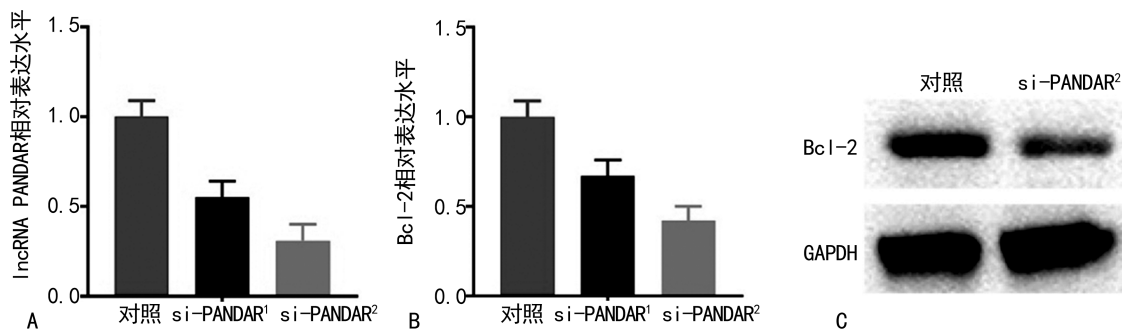
**2.2 下调 lncRNA PANDAR 抑制 Bcl-2 的表达** 将 PANDAR 的两条 siRNA 干扰序列分别转染进入 MG-63 细胞, qPCR 结果显示, lncRNA PANDAR 相对表达水平均明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同时, 在 MG-63 细胞中沉默 lncRNA PANDAR 后, Bcl-2 的相对表达水平也随之下降 ( $P < 0.05$ )。其中第 2 条序列 (si-lncRNA PANDAR<sup>2</sup>) 具有更好的沉默效能, 用于后续实验。经过转染 si-lncRNA PANDAR<sup>2</sup> 后, MG-63 细胞中 Bcl-2 蛋白的相

对表达水平也明显减低 ( $P < 0.05$ )。见图 2。



注: 图 A 表示 lncRNA PANDAR 在 Saos-2、U2OS、MG-63 和 NH0st 细胞中相对表达水平; 图 B 表示 lncRNA PANDAR 在 MG-63 和 MG-63/DOX 细胞中相对表达水平。

图 1 lncRNA PANDAR 表达情况



注: 图 A 表示转染 si-lncRNA PANDAR 前后 MG-63 细胞中 lncRNA PANDAR 相对表达水平; 图 B 表示转染 si-lncRNA PANDAR 后 MG-63 细胞中 Bcl-2 的 mRNA 相对表达水平; 图 C 表示转染 si-lncRNA PANDAR 后 MG-63 细胞中 Bcl-2 的蛋白表达情况。

图 2 骨肉瘤细胞转染 si-lncRNA PANDAR 前后 lncRNA PANDAR 和 Bcl-2 表达情况

**2.3 lncRNA PANDAR 和 Bcl-2 对骨肉瘤细胞增殖、凋亡能力的影响** CCK-8 和 Annexin V-FITC PI 检测 PANDAR 和 Bcl-2 对 MG-63 细胞增殖和凋亡的影响。将 si-lncRNA PANDAR<sup>2</sup> 转染 MG-63 细胞, 细胞的增殖能力减弱, 证明随着 lncRNA PANDAR 表达的减少, 细胞的增殖能力随之下降。在此基础上过表达 Bcl-2, 被抑制的细胞增殖能力部分恢复 ( $P < 0.05$ )。将 si-lncRNA PANDAR<sup>2</sup> 转染 MG-63 细胞, 细胞凋亡明显增加, 从 2.20% 增加至 18.89%, 而过表达 Bcl-2 后, 凋亡细胞降至 2.03% ( $P < 0.05$ ), 表明 lncRNA PANDAR 对 MG-63 细胞凋亡的影响依赖 Bcl-2。见图 3、4。

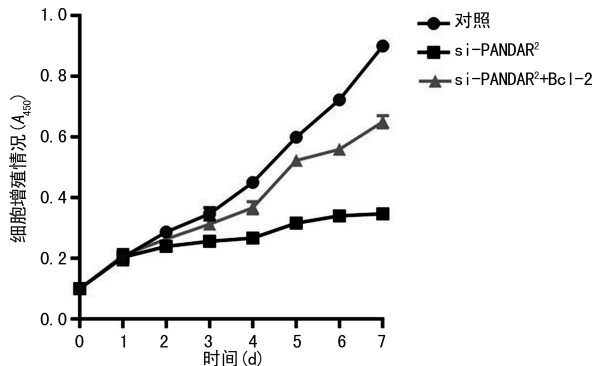
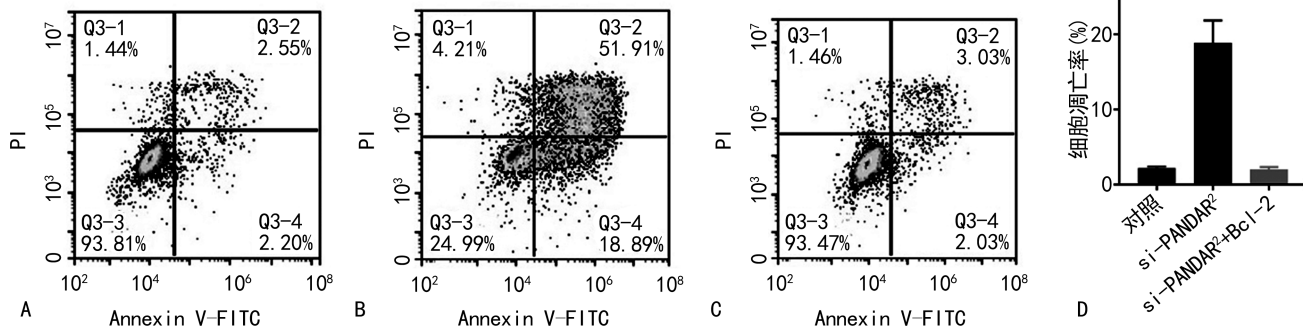


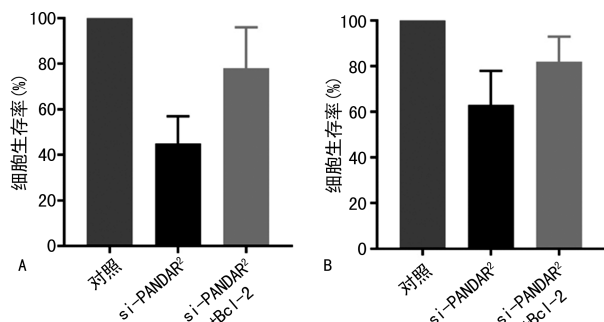
图 3 lncRNA PANDAR 和 Bcl-2 对 MG-63 细胞增殖能力的影响



注: 图 A 表示转染前, MG-63 细胞凋亡情况; 图 B 表示转染后, MG-63 细胞凋亡情况; 图 C 表示过表达 Bcl-2 后, MG-63 细胞凋亡情况; 图 D 表示 MG-63 细胞凋亡率统计值。

图 4 lncRNA PANDAR 和 Bcl-2 对 MG-63 细胞凋亡能力的影响

**2.4 阿霉素共培养对不同转染组骨肉瘤细胞的影响** 各组于培养基中加入 0.1 μmol 阿霉素联合培养,记录 24 h 后生存细胞百分比。抑制 lncRNA PANDAR 表达后可抑制骨肉瘤细胞耐药 ( $P < 0.05$ ),而过表达 Bcl-2 可拮抗 si-lncRNA PANDAR 的作用 ( $P < 0.05$ );同样的现象在 MG-63/DOX 细胞中也得到了验证,但是在 MG-63/DOX 细胞中对细胞耐药的影响不如 MG-63 细胞明显 ( $P < 0.05$ )。见图 5。



注:图 A 表示阿霉素共培养对不同转染组 MG-63 细胞的影响;图 B 表示阿霉素共培养对不同转染组 MG-63/DOX 细胞的影响。

图 5 阿霉素共培养对不同转染组骨肉瘤细胞的影响

### 3 讨 论

化疗耐药是骨肉瘤治疗的主要难点之一。阿霉素是标准的一线骨肉瘤化疗药物,一旦发生耐药,无有效的二线化疗药物可供选择。耐药性的发展是与一个或多个基因的异常表达和相关信号通路的激活密切相关。近年来,许多研究证实 lncRNA 可通过影响细胞周期、凋亡,调控耐药基因或信号转导途径来调节各种肿瘤的化疗耐药<sup>[6-8]</sup>。例如,SI 等<sup>[6]</sup>报道 H19 可通过抑制激活 BIK 启动子,调控 ERα 阳性乳腺癌的化疗耐药;CHEN 等<sup>[7]</sup>发现 lncRNA CCAT1 作为致癌基因,通过竞争性内源性 RNA 机制上调 Bcl-xl 表达,促进肺腺癌的阿霉素化疗耐药;LI 等<sup>[8]</sup>报道 lncRNA HOTTIP 通过促进 HOXA13 表达介导胰腺癌吉西他滨耐药。因此,研究耐药细胞与敏感细胞之间 lncRNA 表达的变化,以及在诱导耐药过程中 lncRNA 参与表观遗传修饰和转录调控的机制,可能为克服肿瘤化疗耐药提供新的视角和可能的治疗方案。

lncRNA PANDAR 的功能于 2011 年由 HUNG 等<sup>[9]</sup>首次报道,作为 p53 依赖的 lncRNA,同转录因子 NF-YA 相互作用,参与细胞凋亡表型。并且 lncRNA PANDAR 也在多种恶性肿瘤中过表达。lncRNA PANDAR 可通过调节 p53 的磷酸化,参与卵巢癌的铂类耐药<sup>[10]</sup>;lncRNA PANDAR 也可通过阻止 CDKN1A 的转录,参与胃癌的发生、发展<sup>[11]</sup>,同时血清中过表达的 lncRNA PANDAR 也可能是胃癌的分子诊断标志物;lncRNA PANDAR 的过表达可能同结肠癌和口腔鳞状细胞癌的不良预后密切相关<sup>[12]</sup>;但目

前,lncRNA PANDAR 在骨肉瘤化疗耐药中的作用相关报道较少。

化疗药物是诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤发生、发展的核心事件之一。内源性凋亡主要受 Bcl-2 家族蛋白调控。Bcl-2 在人滤泡性淋巴瘤中通过染色体易位激活<sup>[13-14]</sup>,过表达的 Bcl-2 使抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白表达失衡,抵消了促凋亡蛋白的功能。本研究发现,lncRNA PANDAR 在骨肉瘤细胞中过表达,抑制 lncRNA PANDAR 表达后,Bcl-2 的表达也随之下落。同时,在抑制 lncRNA PANDAR 的表达后,细胞的增殖能力减弱,凋亡增加,在与阿霉素共培养的条件下,细胞活力明显减弱。而在抑制 lncRNA PANDAR 表达,同时过表达 Bcl-2,骨肉瘤细胞的上述恶性表型部分恢复。笔者推测,lncRNA PANDAR 参与骨肉瘤的耐药机制可能是通过 Bcl-2 实现的。

综上所述,lncRNA PANDAR 在骨肉瘤细胞中过表达,通过调控 Bcl-2 的表达影响骨肉瘤阿霉素化疗耐药。但其具体分子结合位点及转录调控机制,仍需在后续研究中进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] KAGER L, TAMAMYAN G, BIELACK S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(4): 357-368.
- [2] KONIG M, OSNES T A, LOBMAIER I, et al. Multimodal treatment of craniofacial osteosarcoma with high-grade histology. A single-center experience over 35 years [J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(3): 449-460.
- [3] BHUVANESHWAR K, HARRIS M, GUSEV Y, et al. Genome sequencing analysis of blood cells identifies germline haplotypes strongly associated with drug resistance in osteosarcoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 357.
- [4] ZHANG J, YU X H, YAN Y G, et al. PI3K/Akt signaling in osteosarcoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444(1): 182-192.
- [5] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [6] SI X, ZANG R, ZHANG E, et al. LncRNA H19 confers chemoresistance in ERα-positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81452-81462.
- [7] CHEN J, ZHANG K, SONG H, et al. Long noncoding RNA CCAT1 acts as an oncogene and promotes chemoresistance in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 62474-62489.
- [8] LI Z, ZHAO X, ZHOU Y, et al. The long non-coding RNA HOTTIP promotes progression and gemcitabine resistance by regulating HOXA13 in pancreatic cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 84.
- [9] HUNG T, WANG Y, LIN M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621-629. (下转第 2779 页)

1.605 0 mIU/mL 均表现为阴性。当使用改性溶液处理金标免疫层析试纸条表面,分别采用盐酸羟胺与氯金酸和抗坏血酸与氯金酸两种方式在试纸条原位制备纳米金,试纸条检测区原本少量的纳米金结合新产生的纳米金,呈黑褐色,从而放大检测信号,肉眼可判断,其中抗坏血酸还原法检测灵敏度提高约 4 倍,盐酸羟胺还原法检测灵敏度提高约 16 倍。结果进一步证实了笔者前期原位增敏的推断<sup>[13]</sup>。氯金酸水溶液中的金离子在不同还原剂的作用下还原成金原子,并聚集成微小的金核,在其表面吸附负离子(AuCl<sup>2-</sup>)和部分正离子(H<sup>+</sup>)形成吸附层,依靠静电作用形成稳定的胶体溶液。使用改性溶液破坏金核表面的吸附层,使新制备的金核与标记单克隆抗体的胶体金颗粒结合,在试纸条的检测区形成更大的“金壳”,随着胶体金粒径的增大,胶体金颜色加深,表现为黑褐色,从而放大检测信号,提高肉眼的判读能力,达到增敏的效果。

本研究提高了肉眼判读金标结果的灵敏度,但不同判读者肉眼判读的主观性差异较大,判读结果的误差也较大,仍存在一些局限性。因此将该增敏方案联合特定的免疫检测仪器,对结果进行判读,避免肉眼判读的主观误差,以及这两类增敏方法在不同项目或不同厂家的金标免疫层析技术上的普遍适用性等方面作进一步研究,将更有助于提高其实际应用价值。

综上所述,快速氧化还原法制备纳米金对金标免疫层析试验有一定增敏效果,不同的还原剂增敏效果不同。其中盐酸羟胺还原法制备纳米金对血浆 HCG 金标免疫层析试验相对抗坏血酸还原法增敏倍数较高,重复性较好,试验结果可靠,更加适用于制备纳米金以达到增敏金标免疫层析试验的目的,为扩大金标免疫层析试验的应用范围提供一定的基础。

参考文献

[1] TANAKA R, YUHI T, NAGATANI N, et al. A novel enhancement assay for immunochromatographic test strips using gold nanoparticles[J]. Anal Bioanal Chem, 2006, 385(8):1414-1420.  
 [2] YAGER P, EDWARDS T, FU E, et al. Microfluidic diag-

nostic technologies for global public health[J]. Nature, 2006, 442(711):412-418.

[3] WANG X J, ZHAN W B. Development of an immunochromatographic test to detect white spot syndrome virus of shrimp[J]. Aquaculture, 2006, 255(1/4):196-200.  
 [4] CHIAO D J, SHYU R H, HU C S, et al. Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of botulinum neurotoxin type B[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 809(1):37-41.  
 [5] NAOKI N, RYOU T, TERUKO Y, et al. Gold nanoparticle-based novel enhancement method for the development of highly sensitive immunochromatographic test strips[J]. Sci Techno Adv Mater, 2006, 7(2):270-275.  
 [6] 曾念寅, 李玉榕, 杜民. 纳米金免疫层析试纸条定量检测的研究[J]. 生物医学工程研究, 2015, 34(4):259-264.  
 [7] GAO X F, XU L P, ZHOU S F, et al. Recent advances in nanoparticles-based lateral flow biosensors[J]. J Biomed Sci, 2014, 6(1):41-57.  
 [8] QUESADA-GONZÁLEZ D, SENA-TORRALBA A, WICAKSONO W P, et al. Iridium oxide (IV) nanoparticle-based lateral flow immunoassay[J]. Biosens Bioelectron, 2019, 132(1):132-135.  
 [9] SHEN M, CHEN Y, ZHU Y, et al. Enhancing the sensitivity of lateral flow immunoassay by centrifugation-assisted flow control[J]. Anal Chem, 2019, 91(7):4814-4820.  
 [10] YANG W, LI X B, LIU G W, et al. A colloidal gold probe-based silver enhancement immunochromatographic assay for the rapid detection of abrin-a[J]. Biosens Bioelectron, 2011, 26(8):3710-3713.  
 [11] CHO I H, SEO S M, PAEK E H, et al. Immunogold-silver staining-on-a-chip biosensor based on cross-flow chromatography's[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(2):271-277.  
 [12] PAROLO C, ESCOSURA-MUNIZ A, MERKOCI A. Enhanced lateral flow immunoassay using Gold nanoparticles loaded with enzymes[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 40(1):412-416.  
 [13] 孙卫民, 黄远荀, 邓小燕, 等. 纳米金快速增敏免疫层析试验的研究[J]. 现代预防医学, 2013, 39(14):2683-2685.

(收稿日期:2020-01-09 修回日期:2020-05-08)

(上接第 2776 页)

[10] WANG H, FANG L, JIANG J, et al. The cisplatin-induced lncRNA PANDAR dictates the chemoresistance of ovarian cancer via regulating SFRS2-mediated p53 phosphorylation[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11):1103.  
 [11] LIU J, BEN Q, LU E, et al. Long noncoding RNA PANDAR blocks CDKN1A gene transcription by competitive interaction with p53 protein in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):168.  
 [12] RIVANDI M, PASDAR A, HAMZEZADEH L, et al. The prognostic and therapeutic values of long noncoding RNA

PANDAR in colorectal cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2):1230-1236.

[13] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of Bcl-2 family proteins[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3):175-193.  
 [14] YAMAGUCHI R, LARTIGUE L, PERKINS G. Targeting Mcl-1 and other Bcl-2 family member proteins in cancer therapy[J]. Pharmacol Ther, 2019, 195(1):13-20.

(收稿日期:2020-01-12 修回日期:2020-05-11)