

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.007

· 基础研究 ·

人参皂苷 Rg3 通过人乳腺珠蛋白 A 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡及其可能的机制

孙大鹏, 顾立学, 李晨光, 张凤香(锦州医科大学附属第一医院 肿瘤科, 辽宁 锦州 121001)

[摘要] **目的:** 研究人参皂苷 Rg3 通过促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞人乳腺珠蛋白 A (mammaglobin-A, MGBA) 的表达从而抑制细胞增殖的作用机制。 **方法:** MTT 法和流式细胞术检测 5、10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响, Western blotting 检测对乳腺癌细胞内 MGBA 表达的影响; Rg3 和 siRNA-MGBA 单独或联合处理 MDA-MB-231 细胞, MTT 法和流式细胞术检测其对细胞增殖和凋亡的影响, Western blotting 检测其对细胞 MGBA 表达的影响, 敏感硫电极法检测其对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 H_2S 分泌的影响。 **结果:** 作用细胞 48 h 后, 与对照组相比, 5、10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显增高 [(18.78 \pm 0.82)%、(33.25 \pm 1.17)%、(35.11 \pm 0.94)% vs (9.72 \pm 0.91)% , 均 $P < 0.05$], Rg3 可促进 MDA-MB-231 细胞的凋亡 ($P < 0.05$), 也明显增强 MDA-MB-231 细胞内 MGBA 蛋白的表达 ($P < 0.05$)。与对照组相比, Rg3 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显升高 [(30.12 \pm 1.01)% vs (10.66 \pm 0.59)% , $P < 0.05$], Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显降低 [(6.61 \pm 0.63)%、(7.02 \pm 0.46)% vs (10.66 \pm 0.59)% , 均 $P < 0.05$]; Rg3 组 MGBA 和胱硫醚- γ -裂解酶 (cystathionine- γ -lyase, CSE) 的表达和 H_2S 的分泌明显增强, 而 Rg3 + siRNA-MGBA 组、siRNA-MGBA 组明显抑制 (均 $P < 0.05$)。 **结论:** Rg3 可以明显抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖, 并促进凋亡, 其作用机制可能是通过增强 MGBA 蛋白的表达并激活 H_2S /CSE 系统得以实现的。

[关键词] 人参皂苷 Rg3; 人乳腺珠蛋白; 乳腺癌; MDA-MB-231 细胞

[中图分类号] R737.9; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)06-0615-05

Ginsenoside Rg3 promotes the apoptosis of breast cancer MDA-MB-231 cells via regulation of mammaglobin-A expression

SUN Dapeng, GU Lixue, LI Chenguang, ZHANG Fengxiang(Department of Oncology, First Hospital Affiliated to Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning, China)

[Abstract] **Objective:** To study the mechanism of ginsenoside Rg3 inhibiting the proliferation of breast cancer MDA-MB-231 cells via regulation of mammaglobin-A (MGBA) expression. **Methods:** MTT assay and flow cytometry was used to detect the effect of different concentrations (5, 10, 15 $\mu\text{g/ml}$) of Rg3 on the proliferation and apoptosis of breast cancer cells; Western blotting was used to detect the expression of MGBA in breast cancer cells. MDA-MB-231 cells were treated with Rg3 and/or siRNA-MGBA; MTT and Flow cytometry were used to detect their effect on the proliferation and apoptosis of treated cells while Western blotting was used to detect the expression of MGBA in cells; sulfur electrode assay was used to detect H_2S secretion in breast cancer MDA-MB-231 cells. **Results:** 48 h after cell treatment, the inhibitory rates on proliferation of MDA-MB-231 cells in Rg3 groups (5, 10, 15 $\mu\text{g/ml}$) were significantly higher than that of control group ([18.78 \pm 0.82]%, [33.25 \pm 1.17]%, [35.11 \pm 0.94] % vs [9.72 \pm 0.91]%, all $P < 0.05$]; Rg3 promoted the apoptosis of MDA-MB-231 cells ($P < 0.05$), and significantly enhanced the expression of MGBA protein in MDA-MB-231 cells ($P < 0.05$); Compared with the control group, the inhibitory rate on proliferation of MDA-MB-231 cells in Rg3

[基金项目] 辽宁省自然科学基金资助项目(No. 2014022044)。Project support by Natural Science Foundation of Liaoning Province(No. 2014022044)

[作者简介] 孙大鹏(1978 -),男,博士,副主任医师,主要从事肿瘤生物治疗的研究, E-mail:sundapeng1978@126.com

[通信作者] 张凤香(ZHANG Fengxiang, corresponding author),博士,硕士生导师,副主任医师,主要从事肿瘤生物治疗的研究, E-mail: zhangfengxiang64@163.com

group was significantly increased ($[30.12 \pm 1.01]\%$ vs $[10.66 \pm 0.59]\%$, $P < 0.05$), while the inhibitory rates in Rg3 + siRNA-MGBA and siRNA-MGBA group were significantly reduced ($[6.61 \pm 0.63]\%$, $[7.02 \pm 0.46]\%$ vs $[10.66 \pm 0.59]\%$, all $P < 0.05$); The expression of MGBA and cystathionine- γ -lyase (CSE) as well as the secretion of H₂S in Rg3 group were significantly enhanced; however, their expressions in Rg3 + siRNA-MGBA group and siRNA-MGBA group were significantly inhibited (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Rg3 can significantly inhibit the growth of MDA-MB-231 breast cancer cells and promote its apoptosis, and this effect may be realized by enhancing MGBA expression and activating H₂S/CSE system.

[**Key words**] ginsenoside Rg3; mammaglobin-A (MGBA); breast cancer; MDA-MB-231 cell

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(6): 615-619. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.007]

人参皂苷 Rg3 是人参的主要作用成分, 研究^[14]显示, 人参皂苷 Rg3 通过抑制肿瘤细胞的生成、降低肿瘤细胞的侵袭能力、提高人体的免疫能力等作用来杀伤肿瘤细胞。近年来, 关于人参皂苷 Rg3 在治疗乳腺癌过程中的作用已得到深入研究^[5], 并从不同方向针对人参皂苷 Rg3 的抗乳腺癌作用及其机制进行了探索, 但对其具体作用机制的了解还需进一步提高。人乳腺珠蛋白 (mammaglobin-A, MGBA) 是子宫珠蛋白超家族成员之一^[6-7], MGBA 几乎专一的表达于乳腺组织, 高表达的 MGBA 能激发特异性 T 细胞应答进而诱导乳腺癌细胞凋亡^[8-9]。胱硫醚- γ -裂解酶 (cystathionine- γ -lyase, CSE) 在乳腺癌组织中高表达, 高表达的 CSE 可以通过催化内源性 H₂S 的分泌来抑制乳腺癌细胞的生物学活性。本研究拟观察人参皂苷 Rg3 对乳腺癌细胞 MGBA 基因表达的影响及其相关机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株及主要试剂

乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 (上海细胞库)。人参皂苷 Rg3 (大连富生天然药物开发有限公司), siRNA-MGBA (Sigma 公司), 鼠抗人 MGBA 抗体、兔抗人 CSE 抗体 (上海生工有限公司), Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒 (大连美罗公司), 山羊抗兔 IgG、山羊抗鼠 IgG (北京中杉金桥有限公司)。

1.2 乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的培养及分组

MDA-MB-231 细胞置于 37 °C 水浴复苏, 5% CO₂ 37 °C 培养箱内培养, 待细胞生长至 80% ~ 90% 汇合时, 用 0.25% 胰蛋白酶消化 1 ~ 2 min, 加入适量含 10% 胎牛血清的 Leibovitz's L-15 培养基终止胰酶的消化。制备细胞悬液并按 1:2 稀释, 传到新培养瓶中, 每瓶加入 5 ml 新鲜培养液继续培养。实验分组 (一): 对照 (Control) 组, 5、10、15 μ g/ml Rg3 组。实验分组 (二): Control、Rg3、Rg3 + siRNA-MGBA、siRNA-MGBA 组

1.3 MTT 法检测乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖情况

以 5×10^4 个/ml 的细胞密度分布接种于 96 孔板中, 然后在 37 °C、5% CO₂ 下培养。每个浓度设 4 个平行孔, 每孔体积为 200 μ l。药物作用 48 h 后, 每孔加入浓度为 5 mg/ml MTT 20 μ l, 相同培养条件下继续培养 4 h。吸去培养液, 每孔加入 150 μ l DMSO, 避光, 恒温振荡器上振 10 min, 室温孵育 20 min。放入酶标仪, 检测各组的光密度 (D) 值, 细胞增殖率 (%) = (实验组 D 值/对照组 D 值) \times 100%。

1.4 流式细胞术检测乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡情况

各组作用 48 h 后收集细胞, 1 500 \times g 离心 10 min, 弃上清, 用 4 °C 预冷的 PBS 洗涤细胞 2 次, 结合缓冲液重新悬浮细胞, 调整细胞密度为 1×10^6 个/ml。取 195 μ l 细胞悬液于 5 ml 流式管中, 加入 5 μ l Annexin V-FITC, 轻轻混匀后间隔 3 min, 再加入 10 μ l 20 μ g/ml 的 PI 溶液, 混匀后于室温避光孵育 10 min, 加入 300 μ l 结合缓冲液, 轻轻混匀, 用流式细胞仪测定凋亡率。

1.5 Western blotting 检测乳腺癌 MDA-MB-231 细胞内相关蛋白的表达

各组作用 48 h 后收集各组细胞, PBS 清洗 2 次, 提取总蛋白, 蛋白浓度参照 BCA 试剂盒测定。SDS-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 电泳分离, 移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉在 37 °C 封闭 2 h。加入 1:1 000 鼠抗人 MGBA 抗体、1:1 000 兔抗人 CSE 抗体, 4 °C 过夜。TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 后加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗鼠 IgG (1:200)、山羊抗兔 IgG (1:200), 4 °C 孵育 2 h。洗膜 3 次后发光、定影。

1.6 敏感硫电极法检测 MDA-MB-231 细胞中 H₂S 的分泌情况

培养 48 h 后收集各组细胞培养液, 测定前将硫

电极在去离子水中活化 2 h, 标准 S2-溶液采用抗氧化液稀释成 1、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$, 测定数值以保证标本 S2-含量在该范围内, 每测定一个样本前均将电极浸入去离子水中保持活化状态。测定时取样本培养液加入等体积抗氧化液, 总量以加入后溶液漫过电极为准。依次测定样本, 读出数值, 分析结果。

1.7 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 ANOVA 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rg3 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖

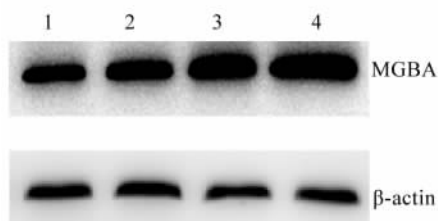
MTT 检测结果显示, 与对照组比较, 5、10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显增高 [(18.78 \pm 0.82)%、(33.25 \pm 1.17)%、(35.11 \pm 0.94)% vs (9.72 \pm 0.91)% , $P < 0.05$]。

2.2 Rg3 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果显示, 与对照组比较, 5、10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组促 MDA-MB-231 细胞凋亡率明显提高 [(26.12 \pm 0.75)%、(41.39 \pm 1.02)%、(39.96 \pm 1.01)% vs (9.96 \pm 0.53)% , $P < 0.05$]。

2.3 Rg3 明显增强乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 MGBA 蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图 1)显示, 与对照组比较, 5、10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组 MDA-MB-231 细胞中 MGBA 蛋白的表达均明显增强 (28.32 \pm 2.40、39.76 \pm 2.79、43.12 \pm 3.01 vs 23.97 \pm 2.03, $P < 0.05$); 与 5 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组比较, 10、15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组 MDA-MB-231 细胞中 MGBA 蛋白的表达也明显增强 ($P < 0.05$)。



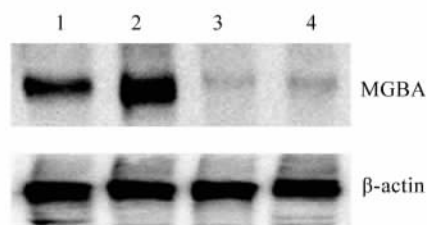
1: Control group; 2: 5 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 group;
3: 10 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 group; 4: 15 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 group

图 1 Rg3 对 MDA-MB-231 细胞 MGBA 蛋白表达的影响

Fig. 1 Effect of Rg3 on the expression of MGBA protein in MDA-MB-231 cells

2.4 Rg3 + siRNA-MGBA 和 siRNA-MGBA 能降低乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 MGBA 蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图 3)显示, 与对照组比较, 10 $\mu\text{g/ml}$ Rg3 组 MDA-MB-231 细胞中 MGBA 蛋白的表达明显增强 (181.22 \pm 4.02 vs 140.31 \pm 3.71, $P < 0.05$); Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 MDA-MB-231 细胞中 MGBA 蛋白的表达均明显降低 (69.84 \pm 2.15、66.01 \pm 2.06 vs 140.31 \pm 3.71, $P < 0.05$)。



1: Control group; 2: Rg3 group;

3: Rg3 + siRNA-MGBA group; 4: siRNA-MGBA group

图 2 Rg3 + siRNA-MGBA 和 siRNA-MGBA 对 MDA-MB-231 细胞 MGBA 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effect of Rg3 + siRNA-MGBA and siRNA-MGBA on the expression of MGBA protein in MDA-MB-231 cells

2.5 Rg3 明显提高乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制率

MTT 检测结果显示, 作用 48 h 后, 与对照组比较, Rg3 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显升高 [(30.12 \pm 1.01)% vs (10.66 \pm 0.59)% , $P < 0.05$], Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 MDA-MB-231 细胞增殖抑制率明显降低 [(6.61 \pm 0.63)%、(7.02 \pm 0.46)% vs (10.66 \pm 0.59)% , $P < 0.05$]。

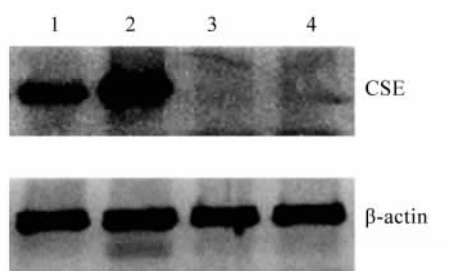
2.6 Rg3 + siRNA-MGBA 和 siRNA-MGBA 下调乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡率

流式细胞术检测结果显示, 与对照组比较, Rg3 组 MDA-MB-231 细胞凋亡率明显升高 [(46.76 \pm 1.89)% vs (11.12 \pm 0.23)% , $P < 0.05$], Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 MDA-MB-231 细胞凋亡率明显下调 [(6.62 \pm 0.42)%、(6.13 \pm 0.35)% vs (11.12 \pm 0.23)% , $P < 0.05$]。

2.7 Rg3 通过 MGBA 增强乳腺癌 MDA-MB-231 细胞内 CSE 的表达

Western blotting 检测结果(图 3)显示, 与对照组比较, Rg3 组 MDA-MB-231 细胞 CSE 的表达水平明显增强 (38.22 \pm 2.21 vs 23.41 \pm 1.32, $P < 0.05$); 10

$\mu\text{g/ml}$ Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 MDA-MB-231 细胞内 CSE 的表达均被明显抑制 (11.67 ± 1.02 、 12.02 ± 1.10 vs 23.41 ± 1.32 , $P < 0.05$)。



1: Control group; 2: Rg3 group;
3: Rg3 + siRNA-MGBA group; 4: siRNA-MGBA group

图3 Rg3 和/或 siRNA-MGBA 对

MDA-MB-231 细胞 CSE 蛋白表达的影响

Fig.3 Effects of Rg3 and / or siRNA-MGBA on the expression of CSE protein in MDA-MB-231 cells

2.8 Rg3 能增强 MDA-MB-231 细胞中 H_2S 的分泌
敏感硫电极法检测结果显示,与空白对照组比较,Rg3 组 MDA-MB-231 细胞中 H_2S 的分泌量明显升高[(46.81 ± 2.56) vs (32.46 ± 1.96) mmol/(g·min), $P < 0.05$],而 Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 H_2S 的分泌均明显抑制[(20.79 ± 1.01)、(19.53 ± 1.33) vs (32.46 ± 1.96) mmol/(g·min), $P < 0.05$]。

3 讨论

乳腺癌是女性癌症中最常见的恶性肿瘤之一,目前主要治疗方式主要为手术、放疗、化疗和生物治疗。但目前的化疗药物不良反应多,寻找新的化疗靶点及新的化疗药物是目前工作的首要任务之一。

本实验首先通过 MTT 检测法、流式细胞术检测法发现,随着 Rg3 浓度的增加,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖明显被抑制,而其凋亡水平却明显增加,但当 Rg3 的浓度超过 $10 \mu\text{g/ml}$ 时这种增强作用不再增加,说明在一定浓度范围内 Rg3 可以明显促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡。笔者通过 Western blotting 检测发现,随着 Rg3 浓度的增加,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞内 MGBA 蛋白的表达明显增强,但当 Rg3 的浓度超过 $10 \mu\text{g/ml}$ 时这种增强作用不再明显。上述研究结果表明,Rg3 能够促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡,并且此作用很可能与影响 MGBA 基因的表达有关。为进一步证实上述实验

结果,当敲除乳腺癌 MDA-MB-231 细胞上 MGBA 基因的表达时,Rg3 增强 MGBA 基因表达的作用被明显抑制,同时 Rg3 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和促进其凋亡的作用也明显降低,实验结果表明,Rg3 可能是通过影响乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 MGBA 的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖。

H_2S 是继 NO、CO 之后的第 3 种气体信号分子,CSE 是产生内源性 H_2S 的关键酶之一,在人体各个组织中均有广泛分布^[10]。CSE/ H_2S 体系在肿瘤的发生和发展过程中起到了十分重要的作用, H_2S 可以用不同的方式对各种细胞的增殖和凋亡进行调控^[11-15]。有研究显示^[16], H_2S /CSE 系统在乳腺癌细胞的增殖中发挥着重要的作用,增加内源性 H_2S 的含量能够明显促进乳腺癌细胞的凋亡。本研究结果显示,与空白对照组比较,Rg3 + siRNA-MGBA 组和 siRNA-MGBA 组 CSE 的表达和 H_2S 的分泌均明显降低,而 Rg3 组 CSE 的表达和 H_2S 的分泌均明显增强,表明 Rg3 可以促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 CSE 的表达和 H_2S 的分泌,但当乳腺癌细胞 MGBA 基因的表达被抑制时 Rg3 的这种促进作用则明显被降低。

综上所述,Rg3 可以促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡,而 Rg3 的这种作用可能是通过干扰乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 MGBA 基因的表达,影响 H_2S /CSE 系统的活性来最终得以实现。

[参考文献]

- [1] WEI X, CHEN J, SU F, et al. Stereospecificity of ginsenoside Rg3 in promotion of the immune response to ovalbumin in mice [J]. Int Immunol, 2012, 24(7): 465-471. DOI: 10.1093/intimm/dxs043.
- [2] KIM D G, JUNG K H, LEE D G, et al. Ginsenoside Rg3 is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin [J]. Oncotarget, 2014, 5(12): 4438-4451. DOI: 10.18632/oncotarget.2034.
- [3] YUAN Z, JIANG H, ZHU X, et al. Ginsenoside Rg3 promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF- κ B signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 227-232 [2017-02-26]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322\(17\)30418-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322(17)30418-3). DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.038.
- [4] ZHENG X, CHEN W, HOU H, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 induced autophagy to inhibit migration and invasion of ovarian cancer [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 620-626 [2017-02-26]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322\(16\)31770-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322(16)31770-X). DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.072.
- [5] KIM B M, KIM D H, PARK J H, et al. Ginsenoside Rg3 induces apoptosis of human breast cancer (MDA-MB-231) cells [J]. J

- Cancer Prev, 2013, 18(2): 177-185.
- [6] WATSON M A, CHRISTOPHER D, DRAZEN B Z, et al. Structure and transcriptional regulation of the human mammaglobin gene, a breast cancer associated member of the uteroglobin gene family localized to Chromosome 11q13 [J]. *Oncogene*, 1998, 16(6): 817-824. DOI: 10.1038/sj.onc.1201597.
- [7] LI C, ZHANG T. Human mammaglobin: a specific marker for breast cancer prognosis [J]. *J BUON*, 2016, 21(1): 35-41.
- [8] KIM S W, GOEDEGEBUURE P, GILLANDERS W E. Mammaglobin-A is a target for breast cancer vaccination [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1069940 [2017-02-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801441/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1069940.
- [9] VIEHL C T, FREY D M, PHOMMALY C, et al. Generation of mammaglobin-A-specific CD4 T cells and identification of candidate CD4 epitopes for breast cancer vaccine strategies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 109(2): 305-314. DOI: 10.1007/s10549-007-9657-x.
- [10] KIMURA H, SHIBUYA N, KIMURA Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(1): 45-57. DOI: 10.1089/ars.2011.4345.
- [11] SZABO C. H₂S and cancer: give credit where credit is due [J/OL]. *Urol Oncol*, 2016, 34(7): 334 [2017-02-26]. [http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439\(16\)30017-5/abstract](http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439(16)30017-5/abstract). DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.04.007.
- [12] BASKAR R, BIAN J. Hydrogen sulfide gas has cell growth regulatory role [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 656(1): 5-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.01.052.
- [13] 李战永, 刘仁昌, 许蓬娟, 等. 硫化氢促进大鼠恶性胶质瘤的生长 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.
- [14] CAI W J, WANG M J, JU L H, et al. Hydrogen sulfide induces human colon cancer cell proliferation: role of Akt, ERK and p21 [J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(6): 565-572. DOI: 10.1042/CBI20090368.
- [15] OSTRAKHOVITCH E A, AKAKURA S, SANOKAWA-AKAKURA R. Differentiation of cancer cells following recovery from a potentially lethal damage is mediated by H₂S-Nampt [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 330(1): 135-150. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.01.010.
- [16] ZHAO S G, SHILKRUT M, SPEERS C, et al. Development and validation of a novel platform-independent metastasis signature in human breast cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126631 [2017-02-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431866/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0126631.
- [收稿日期] 2017-01-13 [修回日期] 2017-03-11
[本文编辑] 王映红

· 读者 · 作者 · 编者 ·

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)为卫生部下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由卫生部中国循证医学中心和四川大学华西医院等于2005年7月25日正式成立并运行。

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由WHO领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公共利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

ChiCTR的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予WHO ICTRP全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一注册号的临床试验报告。

ChiCTR接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得WHO ICTRP认证的二级注册机构输送的注册资料,并向WHO ICTRP中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR以卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国Cochrane中心、英国Cochrane中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过ChiCTR检索入口网址www.chictr.org,公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与WHO全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。

(本刊编辑部)