doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.048

JS-K 抗肿瘤效果机制的研究进展 *

赵旭东[1] 蔡爱珍[1] 郗洪庆[1] 宋燕京[1] 王 颐[1] 赵华洲[1] 李 华[1,2] 陈 凛[1△]

（1 解放军总医院普通外科 北京 100853；2 河北医科大学附属邢台市人民医院肿瘤外科 河北 邢台 054001）

摘要：研究显示一氧化氮（NO）在体内参与多种信号通路的传导，在机体的肿瘤形成等多种病理和生理过程中发挥着重要作用。谷胱甘肽 -S- 转移酶（GSTs）在很多肿瘤的表达都是升高的，在肿瘤细胞中发挥着维持氧化还原平衡、解毒和促使肿瘤细胞发生耐药等方面的的作用；而 JS-K 是近年来新合成的一种一氧化氮（NO）前体药，其可以在体内被谷胱甘肽 -S- 转移酶（GSTs）酶解生成 NO，进而发挥抗肿瘤效应。研究显示 JS-K 对机体的多种肿瘤都表现出明显的抑制作用，而对正常的组织则没有明显的损伤作用。由于肿瘤的组织来源不同，JS-K 表现出的杀伤肿瘤的机制也不尽相同。本课题组通过广泛的文献阅读，系统地综述 JS-K 杀伤各系统肿瘤的作用机制，为 JS-K 杀伤肿瘤的进一步的机制研究提供一些有益的思路，和为将来 JS-K 的临床应用提供理论基础。

关键词：一氧化氮；一氧化氮前体药；抗肿瘤

中图分类号：R979.1；R73-3 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273（2017）15-2987-06

Research Progress of JS-K as Anticancer Agents*

ZHAO Xu-dong[1], CAI Ai-zhen[1], XI Hong-qing[1], SONG Yan-jing[1], WANG Yi[1], ZHAO Hua-zhou[1], LI Hua[1,2], CHEN Lin[1△]

(1 Department of General Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

2 Department of Surgical Oncology, Affiliated Xing Tai People Hospital of Hebei Medial University, Xingtai, Hebei, 054001, China)

ABSTRACT: Previous studies have shown nitric oxide (NO) is involved in a variety of signal pathways in vivo, and plays an important role in lots of pathological and physiological processes, such as tumorigenesis and so on. The expression of glutathione S-transferase (GSTs) is upregulated in many tumors, which plays an important role in maintaining the balance of redox, detoxification, and resistence to chemotherapeutics for the tumor cells. In recent years, a novel NO prodrug named JS-K was synthesised, and JS-K can be selectively catalysed by GSTs, then NO is released, subsequently showing the anticancer effect. Many studies have demonstrated JS-K can inhibit the growth of a broad spectrum of tumors, while sparing the normal tissue cells. The mechanisms for JS-K to kill tumor cells are not always the same due to the differenrt origins of tumors in different systems. In this study, our team systemically reviewed the mechanisms for JS-K to kill tumors originating from different systems through extensive literature reading, with the purpose to providing some helpful ideas for the further study of JS-K and theoretical foundation for JS-K in the future clinical use.

Key words: NO; NO prodrug; Anticancer

Classification Library Classification(CLC): R979.1; R73-3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2987-06

前言

体内的一氧化氮（NO）是由 L- 精氨酸，在一氧化氮合成酶的作用下生成[1]，文献显示 NO 具有调节血压、调节呼吸、杀菌和抗肿瘤的效果[2-6]。偶氮二醇烯鎓盐类 JS-K，化学名(O2-(2,4-dinitrophenyl)1-[(4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]diazen-1-ium-1,2-diolate)，是一种 NO 的前体药，其化学结构包括三部分 - 亲核 NO 供体基团，芳基环和哌嗪残基。研究显示，恶性肿瘤细胞中谷胱甘肽 -S- 转移酶（GSTs）的含量增加[7]，而增加的 GST 可以催化谷胱甘肽(GSH)和化疗药物结合，促进入胞的化疗药物外排，使肿瘤细胞产生耐药性[8,9]。JS-K 就是针对恶性细胞内升高的 GSTs 开发的药物，其在体内可以和谷胱甘肽 -S- 转移酶（GSTs）相结合，抑制 GSTs 活性，并产生 NO[10]。JS-K 抗肿瘤的机制主要有：一，JS-K 释放的 NO 直接发挥杀伤肿瘤的作用[11]；二，NO 抑制肿瘤细胞的 GSTs，降低肿瘤细胞对化疗药物的抵抗作用[11]；三，抗血管生成[12]。JS-K 可以和临床常用的化疗药物联合作用，产生协同作用，杀伤肿瘤细胞；又由于降低化疗药的用量，因而也减少化疗相关副作用的发生。

现有的的研究发现，JS-K 可以对白血病[10]、前列腺癌[13]、肝癌[14]、肺癌[15]等多种肿瘤的生长产生抑制作用，而正常的组织则对 JS-K 表现出良好的耐受性[16,17]。由于各系统肿瘤组织学来源的差异，JS-K 发挥抗肿瘤的机制及其其中涉及的信号通路的传导途径也不尽相同。本文过广泛阅读文献，系统综述 JS-K 杀伤各系统肿瘤的机制，为该药物杀伤肿瘤的机制研究和将来的大规模临床应用及联合用药提供参考。

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81272698, 81672319, 81602507）

作者简介：赵旭东（1986-），博士研究生，主要研究方向：普通外科学，E-mail: deepblue_2009@126.com

△ 通讯作者：陈凛（1962-），博士生导师，教授，主要研究方向：普通外科学，E-mail: chenlin0395@126.com，电话：13801290395

(收稿日期：2016-08-15 接受日期：2016-08-30)

1 血液系统

1.1 髓细胞白血病

急性髓细胞白血病(AML)是一种生物学行为复杂且危及生命的恶性血液系统肿瘤[18,19]诱导分化是 NO 前体药物抗白血病治疗的一个重要机制[20],Shami 等[10]的研究发现 JS-K 可以选择性地抑制髓细胞白血病细胞株 HL-60 的生长,并促进 HL-60 细胞向正常单核细胞分化; 进一步研究发现 JS-K 在体内和体外试验中均可以杀伤白血病 HL-60 细胞, 其主要杀伤机制为 caspase 依赖性的凋亡,因为泛 caspase 抑制剂 C-VAD-FMK 可以逆转 JS-K 的杀伤作用, 在体内试验中,4 μmol/kg 可以对移植瘤产生明显的抑制作用, 而 JS-K 在发挥这一作用的时候并不对正常的细胞产生伤害作用;Udupi 等[21]的研究也得到相似的结论, 他们认为 JS-K 的杀伤 HL-60 的作用主要是通过诱导细胞释放细胞色素 C 启动内源性凋亡途径所致。而在随后的研究中,Liu 等[22]发现 JS-K 在杀伤 HL-60 细胞时可以引起一系列的分子事件的改变, 除上述外还包括急性期蛋白基因(EGR1、c-fgr、JNK 和 PIG7)、抗血管生成基因(TSP-1、CD36)和抗细胞迁移基因(MMP11、TIMP1、TIMP2 和 TIMP3)的表达,这显示 JS-K 具有抗肿瘤转移和浸润的潜在效力。而在联合用药方面, JS-K 和阿糖胞苷在杀伤急性髓细胞白血病(AML)HL-60 细胞时表现出显著的协同作用效果, 其具体机制是阿糖胞苷诱导 DNA 发生损伤,而低剂量的 JS-K 释放的 NO 可以抑制一系列 DNA 损伤修复酶[23,24],进一步扩大阿糖胞苷的杀伤效果,产生协同效应。有研究显示蛋白的谷胱甘肽化可以在翻译后水平调控蛋白的功能[25],Kaur 等[26]的研究显示 JS-K 可以显著诱导核内蛋白的谷胱甘肽化,而靶蛋白的翻译后的谷胱甘肽化是否是 JS-K 杀伤 HL-60 细胞的可能机制,值得下一步认真研究。

而在鼠红白血病细胞 SFFV-MEL 中,研究显示[27]JS-K 主要通过其芳基化能力而非自身释放的 NO, 诱导细胞发生 caspase 依赖性的凋亡来发挥抗肿瘤的作用; 而在 JS-K 发挥作用的过程中,JS-K 通过抑制 PI3K 和 MAPK 信号通路的活性,上调激活抑癌基因 FoxO3a[28]的表达,而 FoxO3a 可以激活一系列 caspase 的表达,诱导细胞发生凋亡,从而导致细胞发生死亡。

1.2 淋巴细胞白血病

T 淋巴细胞白血病(T-ALL)恶性程度高[29,30],主要影响儿童和青少年,预后差[31-33],在高表达β-catenin 的 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)Jurkat 细胞中[34],Nath 等[35]发现 JS-K 可以使 Jurkat 细胞增殖活性显著降低,并发生 G2/M 期阻滞;亚硝基化作用可以影响细胞内很多重要蛋白的功能[36],而在机制研究中作者[35]发现 JS-K 可以先使细胞核中的 β-catenin 发生亚硝基化,进而降解细胞核中的 β-catenin,从而抑制β-catenin/TCF-4 的转录活性,降低下游靶蛋白的表达,从而发挥 JS-K 杀伤 Jurkat 细胞的作用。

1.3 淋巴瘤

谷胱甘肽(GSH)是广泛存在于细胞内的抗氧化物质[37],谷胱甘肽(GSH)和它的氧化形式 - 氧化型谷胱甘肽(GSSG)组成的氧化还原平衡体系在维持细胞内氧化还原平衡,解毒,信号传导等方面发挥着重要作用[38-40],已有报道耗竭细胞内的 GSH 可以增强肺癌细胞对放疗的敏感性[41],而抑制 GSH 的合成可以抑制结肠癌细胞在肝脏的定植及诱导细胞死亡 [42]。MAPKs 信号通路功能多样,广泛地调节着细胞的增殖、分化和凋亡等生物学行为[43-46]。在淋巴瘤 U937 细胞中,Maciag 等[47]发现 JS-K 可以通过高效地消耗细胞内的 GSH 来破坏肿瘤细胞内的氧化还原平衡状态,导致氧化应激的产生,进而激活 MAPK/JNK 通路,降低 c-MYC 的表达,启动目的细胞的凋亡过程,从而证明 GSH 的耗竭、氧化还原状态失衡是 JS-K 发挥杀伤肿瘤细胞的重要起始步骤。

1.4 多发性骨髓瘤

抗血管生成是药物抗肿瘤的重要机制,在多发性骨髓瘤的治疗中,Kiziltepe 等的研究[12]显示 JS-K 在杀伤多发性骨髓瘤时可以明显减少肿瘤中的血管生成;而 Kiziltepe 等[20]的研究显示,JS-K 可以先诱导 DNA 双链断裂, 激活 DNA 损伤应答通路, 随后通过 JNK 通路的激活使多发性骨髓瘤细发生 caspase 依赖和 caspase 非依赖性的凋亡,且 JS-K 在杀伤多发性骨髓瘤细胞时可以克服细胞因子(IL-6 和 IGF-1)和骨髓微环境对多发性骨髓瘤细胞的保护作用,体内试验也显示 JS-K 可以显著抑制 OPM1 细胞所成的皮下瘤的生长并延长荷瘤小鼠的生存时间。

综上,JS-K 对血液系统常见的恶性肿瘤都有良好的抗肿瘤效用,其在治疗血液系统疾病方面的前景值得期待。

2 呼吸系统

过往的研究表明,很多肿瘤细胞,尤其是晚期肿瘤细胞都有活性氧水平升高的现象发生[48],而这些活性氧(ROS)升高的肿瘤细胞相比于正常细胞更容易被外源性活性氧杀伤[49];活性氧可以激活细胞内很多信号传导通路,这些通路可以调节细胞中包括细胞凋亡在内的一系列的生物学行为[50]。非小细胞肺癌(NSCLC)是临床最常见的肺癌类型[51-53],预后不佳[52,54,55];Maciag 等[15]的研究发现 JS-K 对约 1/3 的非小细胞肺癌细胞系都有良好的杀伤效果,其杀伤效果与细胞内的活性氧(ROS)的产生量呈正相关关系,而活性氧清除剂 N- 乙酰半胱氨酸(NAC)和氧化剂丁硫氨酸亚砜亚胺(BSO)可以分别抑制和增强 JS-K 的杀伤作用; 且在他们的研究中他们还发现过氧化物还原酶 1(PRX1)和 8- 氧桥 - 脱氧鸟苷酸糖基化酶(OGG1)的含量可以用作 JS-K 对非小细胞肺癌敏感性的检测指标; 在随后的研究中 Maciag 等[56]又发现 JS-K 可以通过激活 SAPK/JNK 通路,上调其下游的效应蛋白 ATF3 的表达,进而诱导非小细胞肺癌细胞的发生凋亡。

而在非小细胞肺癌 A549 细胞中,Kitagaki 等[57]的研究显示 JS-K 可以增加细胞中 Pdcd4 (Programmed Cell Death 4)蛋白的含量,而 Pdcd4 是一个抑癌蛋白[58-61],其在体内可以抑制多种肿瘤的形成和生长[62-66]。

以上结果显示,JS-K 可以通过多种机制发挥杀伤非小细胞肺癌的作用,这可能在一定程度上可以避免肿瘤耐药性的发生,进一步改善肿瘤的治疗效果。

3 泌尿生殖系统

Wnt/β-catenin 通路是细胞内的一条重要的信号传导通路,广泛地调节着体内炎症、肿瘤形成和代谢等一系列生物事件。前列腺癌是一种在男性人群中常见的肿瘤[67-69],在疾病早期早

期手术联合各种雄激素阻断疗法在治疗初期很有效,但当前列腺癌进展到去势难治性前列腺癌时雄激素阻断疗法的效果不佳,预后很差[70]。在 Laschak 等[13]的研究中 JS-K 对去势难治性前列腺癌细胞株有明显的杀伤作用,其杀伤效果好于对普通前列腺癌的杀伤效果;作者发现 JS-K 可以抑制经典的 Wnt/β-catenin 信号通路,降低雄激素受体基因的活性,进而降低前列腺癌细胞中雄激素受体的蛋白含量,从而达到降低去势难治性前列腺癌细胞活性的目的。在体内试验中 Shami 等[10]也发现 JS-K 对前列腺癌具有明显的抑制作用。

在膀胱癌中,Qiu 等[16]发现 JS-K 可以通过增加细胞内活性氧的水平(ROS)来诱导膀胱癌细胞发生线粒体依赖的死亡,但 JS-K 对正常的肾小管细胞没有明显的杀伤作用,这和 Maciag 等[15]发现的 JS-K 杀伤非小细胞肺癌的机制相似,但在膀胱癌中,JS-K 和阿霉素在杀伤肿瘤方面具有协同效应,JS-K 可以增强阿霉素对膀胱癌的杀伤作用;这为 JS-K 和阿霉素在膀胱癌治疗中的联合用药提供了试验基础,值得在临床实践中进一步验证其疗效。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤[71-73],有远处转移的患者预后较差[74],乳腺癌已成为威胁女性生命的主要原因之一[69,75],由于乳腺肿瘤高表达 GST-π [76],且 GST 和乳腺癌的化疗耐药有关[77],这就使 JS-K 在治疗乳腺癌的过程中具有良好的应用前景。之前的体内试验的结果[10]发现 JS-K 可以明显抑制乳腺肿瘤细胞的生长。而一项在美国开展的研究[78]发现 JS-K 在非致死的低剂量时就可以显著抑制乳腺癌的侵袭浸润,在这一过程中 JS-K 可以增加基质金属蛋白酶组织抑制因子 2(TIMP-2)的表达含量,调节基质金属蛋白酶(MMPs)活性,保护组织的基底膜免受降解,抑制癌细胞的侵袭浸润;而在 TIMP-2 的上游,JS-K 可以激活 MAPK 信号通路,活化的 MAPK 通路降低 p38 的磷酸化(活性标志),p38 活性降低可以使 TIMP-2 表达升高[79],从而发挥 JS-K 抑制癌细胞的侵袭浸润的作用。细胞的自噬负责清除细胞内的大分子物质和受损的细胞器[80],其在维持细胞内蛋白和细胞器数量和质量方面起着重要作用,在肿瘤细胞中根据不同的情况,自噬分别起着抑癌和促癌的作用[81]。McMurtry 等[17]研究发现 JS-K 可以显著抑制乳腺癌细胞的活力,但对正常的乳腺上皮细胞的活力则没有明显的影响;进一步的机制研究显示 JS-K 杀伤乳腺癌细胞的的作用是通过诱导细胞产生凋亡和自噬(LC3-Ⅱ升高)这两种程序性细胞死亡的方式实现的。乳腺癌的术后治疗主要有放疗、化疗、内分泌治疗和靶向药物治疗等方式,而 JS-K 可以抑制乳腺癌细胞的生长浸润并通过不同的途径诱导细胞发生死亡,这可以为乳腺癌的术后治疗提供了一个新的选择,效果值得进一步评估。

4 神经系统

诱导凋亡是药物发挥抗肿瘤作用的主要机制。神经胶质母细胞瘤是常见的脑部肿瘤,恶性程度高[82,83],预后差[84-86],迫切需要新的治疗方法。在 Weyerbrock 等[87]的研究中,作者首次证实 JS-K 在体内和体外对神经胶质母细胞瘤都由明显的抗肿瘤效果,在其研究中由于神经胶质瘤高表达 GSTs[88],JS-K 在 GSTs 作用下产生高浓度的 NO,使胶质瘤细胞产生坏死;NO 可以活化 caspase 并激活 MAPK 信号通路,使细胞发生 caspase 依赖性和 caspase 非依赖性的凋亡,从而产生明显的抗肿瘤效果。

如前所述,诱导凋亡是药物发挥抗肿瘤效果的主要机制,但 JS-K 还可以为有耐药性的肿瘤的治疗提供一种新的靶向治疗策略[89]。Gunzle 等[89]发现,在多形性胶质母细胞瘤中,JS-K 通过增加细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)的量并激活 Akt 通路,pAkt 含量增加,抑制 caspase3、caspase8 和 caspase9 的活化,进而抑制肿瘤细胞发生凋亡;但同时 JS-K 可以诱导多形性胶质母细胞瘤发生一种新的坏死方式 - 有丝分裂障碍(mitotic catastrophe)进而导致肿瘤细胞发生死亡,在他们的研究中,JS-K 作用形性胶质母细胞瘤后,随着 JS-K 浓度的增加,发生凋亡的细胞数量保持相对稳定(<20%),而发生有丝分裂障碍的细胞则明显增加(>50%),从而发挥抗肿瘤作用。

由于血 - 脑屏障的存在,常规的化疗药物不容易通过血管进入脑组织中,限制了化疗在脑肿瘤中的应用,Weidensteiner 等[90]使用大鼠原位脑胶质瘤模型,通过动态对比增强 MRI 技术发现 JS-K 可以通过激活 NO/cGMP 信号通路打开脑部的血 - 肿瘤屏障,这为药物进入脑肿瘤组织内提供了一个新的途径。由于 JS-K 上述独特的药物作用,这就为常规化疗药物和 JS-K 的联合用药在脑部肿瘤化疗中应用提供了一个思路,而上述研究尚未见诸报道,值得后续进一步的深入研究。

5 消化系统

肝细胞肝癌约占原发性肝脏恶性肿瘤的大部分(70 % - 85 %)[91],预后较差[92,93],手术切除是治疗干细胞肝癌的行之有效的手段,但对于那些不适合手术的患者,找寻有良好治疗效果的药物就显得尤为迫切。线粒体在细胞凋亡中发挥着重要作用,而 JS-K 作为一种新型的抗肿瘤药物,Liu 等 [14] 的研究就显示 JS-K 可以显著地抑制肝癌细胞 HepG2 的生长,其抑制效果有赖于 JS-K 释放的 NO,在随后的机制研究中作者发现 NO 通过诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度的高,导致线粒体损伤,细胞色素 C 释放进入细胞浆,活化 caspase9 和 caspase3,进而启动细胞的凋亡过程,而 NO 清除剂 Carboxy-PTIO 可以拮抗 JS-K 的上述作用。而 Ren 等[94]在 Hep 3B 细胞中发现 JS-K 抑制 Hep 3B 细胞生长的作用是通过激活 MAPK 家族中的 ERK、JNK 和 p38 以及他们下游的效应蛋白 c-Jun 和 AP-1 进而导致细胞发生凋亡来实现的。

肿瘤细胞通过各种机制使入胞的化疗药物外排,可以使肿瘤的耐药性增加,而抑制这一过程可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。Liu 等的研究[95]发现在致瘤性的 CAsE 细胞中(来源于大鼠肝脏上皮),JS-K 可以通过抑制 GSTs,抑制化疗药物的外排,导致化疗药物在细胞内聚集,继而导致细胞死亡;且 JS-K 还可以增强化疗药物诱导的 MAPK 信号通路的活化,使磷酸化的 JNK1/2 和磷酸化的 ERK1/2 的含量增加,进而导致细胞死亡增加。

由以上的研究结果我们可以发现 JS-K 在杀伤肝脏来源的肿瘤时既可以通过自身的作用诱导细胞发生凋亡又可以增强肿瘤对其他药物的化疗敏感性,这就使得 JS-K 在治疗肝脏肿瘤方面的前景非常值得期待。

哺乳动物的硫氧化还原蛋白系统包括硒代硫氧化还原蛋白酶(TR),硫氧化还原蛋白(Trx)和 NADPH,该系统参与机体

的多种反应，包括 DNA 合成和氧化还原依赖的信号传导；研究显示 TR 和 Trx 可以促进肿瘤细胞的生长[96]。许多临床常用的化疗药物的作用靶点就是硫氧化还原蛋白酶（TR），比如顺铂，环磷酰胺和阿霉素等[97,98]；Edes 等[99]的体外研究显示，在 TR 基因敲除后，结肠癌 RKO 细胞对 JS-K 杀伤作用的敏感性显著增加（增加约 6 倍），这为 JS-K 在结肠癌治疗中的应用并走向临床提供了试验基础。

6 问题与展望

之前的研究都表明 JS-K 对多种肿瘤细胞都表现出良好的抗肿瘤效应，但其水溶性较差[100]，限制了其在临床中的应用；而随着科技的进步，有研究证实将 JS-K 和特殊纳米颗粒共融合[26,100]，极大提高了其溶解性和稳定性，这为 JS-K 的临床应用打下了良好的基础。

通过前述，我们发现 JS-K 的抗肿瘤机制在不同的肿瘤中不尽相同，本文通过广泛的文献阅读，系统总结了 JS-K 现有已明了的抗肿瘤机制，这可以为 JS-K 在以后其他肿瘤中的效用研究提供一些有益的思路以及为抗肿瘤药物的开发和联合用药提供新的途径和想法，也可以为 JS-K 将来可以走向临床应用提供一些理论基础。总之，JS-K 作为一种新型的抗肿瘤药物，具有良好的临床应用前景，值得进一步的研究。

参 考 文 献（References）

[1] Xu B, Li H. Brain mechanisms of sympathetic activation in heart failure: Roles of the reninangiotensin system, nitric oxide and proinflammatory cytokines (Review)[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 7823-7829

[2] Fionda C, Abruzzese MP, Zingoni A, et al. Nitric oxide donors increase PVR/CD155 DNAM-1 ligand expression in multiple myeloma cells: role of DNA damage response activation [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 17

[3] Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS[J]. J Pharmacol Sci, 2015, 129(2): 83-94

[4] Choi EY, Choe SH, Hyeon JY, et al. NCX 4040, a nitric oxide-donating aspirin derivative, inhibits Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768: 87-95

[5] Muntane J, Bonavida B. Special collection: Nitric oxide in cancer[J]. Redox Biol, 2015, 6: 505-506

[6] Bonavida B, Garban H. Nitric oxide-mediated sensitization of resistant tumor cells to apoptosis by chemo-immunotherapeutics [J]. Redox Biol, 2015, 6: 486-494

[7] Zhuo R, Kosak KM, Sankar S, et al. Targeting Glutathione S-transferase M4 in Ewing sarcoma[J]. Front Pediatr, 2014, 2: 83

[8] Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, et al. Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 972913

[9] Liu J, Luo J, Wang Y, et al. Predictive potential role of glutathione S-transferases polymorphisms on prognosis of breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8935-8940

[10] Shami PJ, Saavedra JE, Wang LY, et al. JS-K, a glutathione/glutathione S-transferase-activated nitric oxide donor of the diazeniumdiolate class with potent antineoplastic activity [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2(4): 409-417

[11] Kogias E, Osterberg N, Baumer B, et al. Growth-inhibitory and chemosensitizing effects of the glutathione-S-transferase-pi-activated nitric oxide donor PABA/NO in malignant gliomas [J]. Int J Cancer, 2012, 130(5): 1184-1194

[12] Kiziltepe T, Anderson KC, Kutok JL, et al. JS-K has potent anti-angiogenic activity in vitro and inhibits tumour angiogenesis in a multiple myeloma model in vivo [J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62 (1): 145-151

[13] Laschak M, Spindler KD, Schrader AJ, et al. JS-K, a glutathione/glutathione S-transferase-activated nitric oxide releasing prodrug inhibits androgen receptor and WNT-signaling in prostate cancer cells [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 130

[14] Liu L, Wang D, Wang J, et al. The Nitric Oxide Prodrug JS-K Induces Ca (2+)-Mediated Apoptosis in Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 30(4): 192-199

[15] Maciag AE, Chakrapani H, Saavedra JE, et al. The nitric oxide prodrug JS-K is effective against non-small-cell lung cancer cells in vitro and in vivo: involvement of reactive oxygen species [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(2): 313-320

[16] Qiu M, Chen L, Tan G, et al. A reactive oxygen species activation mechanism contributes to JS-K-induced apoptosis in human bladder cancer cells[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15104

[17] McMurtry V, Saavedra JE, Nieves-Alicea R, et al. JS-K, a nitric oxide-releasing prodrug, induces breast cancer cell death while sparing normal mammary epithelial cells [J]. Int J Oncol, 2011, 38 (4): 963-971

[18] Khaled S, Al Malki M, Marcucci G. Acute Myeloid Leukemia: Biologic, Prognostic, and Therapeutic Insights [J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(4): 318-329

[19] Zhang R, Yang J, Zhou Y, et al. N- (2-Hydroxypropyl)methacrylamide Copolymer-Drug Conjugates for Combination Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia [J]. Macromol Biosci, 2016, 16 (1): 121-128

[20] Kiziltepe T, Hideshima T, Ishitsuka K, et al. JS-K, a GST-activated nitric oxide generator, induces DNA double-strand breaks, activates DNA damage response pathways, and induces apoptosis in vitro and in vivo in human multiple myeloma cells [J]. Blood, 2007, 110 (2): 709-718

[21] Udupi V, Yu M, Malaviya S, et al. JS-K, a nitric oxide prodrug, induces cytochrome c release and caspase activation in HL-60 myeloid leukemia cells[J]. Leuk Res, 2006, 30(10): 1279-1283

[22] Liu J, Malavya S, Wang X, et al. Gene expression profiling for nitric oxide prodrug JS-K to kill HL-60 myeloid leukemia cells [J]. Genomics, 2009, 94(1): 32-38

[23] Laval F, Wink DA. Inhibition by nitric oxide of the repair protein, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase [J]. Carcinogenesis, 1994, 15(3): 443-447

[24] Graziewicz M, Wink DA, Laval F. Nitric oxide inhibits DNA ligase activity: potential mechanisms for NO-mediated DNA damage [J]. Carcinogenesis, 1996, 17(11): 2501-2505

[25] Martinez-Ruiz A, Lamas S. Signalling by NO-induced protein S-nitrosylation and S-glutathionylation: convergences and divergences [J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(2): 220-228

[26] Kaur I, Terrazas M, Kosak KM, et al. Cellular distribution studies of the nitric oxide-generating antineoplastic prodrug O (2) -(2,4-dinitrophenyl)1- ((4-ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)diazen-1-ium-1,2-diolate formulated in Pluronic P123 micelles [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(9): 1329-1336

[27] Kaczmarek MZ, Holland RJ, Lavanier SA, et al. Mechanism of action for the cytotoxic effects of the nitric oxide prodrug JS-K in murine erythroleukemia cells[J]. Leuk Res, 2014, 38(3): 377-382

[28] Myatt SS, Lam EW. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(11): 847-859

[29] Ford JB, Baturin D, Burleson TM, et al. AZD1775 sensitizes T cell acute lymphoblastic leukemia cells to cytarabine by promoting apoptosis over DNA repair[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 28001-28010

[30] Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3398-3406

[31] Jazi MS, Mohammadi S, Yazdani Y, et al. Effects of valproic acid and pioglitazone on cell cycle progression and proliferation of T-cell acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(7): 779-786

[32] Triplett TA, Cardenas KT, Lancaster JN, et al. Endogenous dendritic cells from the tumor microenvironment support T-ALL growth via IGF1R activation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (8): E1016-1025

[33] Bartram I, Erben U, Ortiz-Tanchez J, et al. Inhibition of IGF1-R overcomes IGFBP7-induced chemotherapy resistance in T-ALL [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 663

[34] Tsutsui J, Moriyama M, Arima N, et al. Expression of cadherin-catenin complexes in human leukemia cell lines[J]. J Biochem, 1996, 120(5): 1034-1039

[35] Nath N, Chattopadhyay M, Pospishil L, et al. JS-K, a nitric oxide-releasing prodrug, modulates ss-catenin/TCF signaling in leukemic Jurkat cells: evidence of an S-nitrosylated mechanism [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(11): 1641-1649

[36] Kashfi K. Nitric Oxide-Releasing Hybrid Drugs Target Cellular Processes Through S-Nitrosylation [J]. For Immunopathol Dis Therap, 2012, 3(2): 97-108

[37] Freitas HR, Ferraz G, Ferreira GC, et al. Glutathione-Induced Calcium Shifts in Chick Retinal Glial Cells [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153677

[38] Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance[J]. Methods Enzymol, 2002, 348: 93-112

[39] Drozd E, Gruber B, Marczewska J, et al. Intracellular glutathione level and efflux in human melanoma and cervical cancer cells differing in doxorubicin resistance[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70: 319-328

[40] McKinley-Barnard S, Andre T, Morita M, et al. Combined L-citrulline and glutathione supplementation increases the concentration of markers indicative of nitric oxide synthesis [J]. J Int Soc Sports Nutr, 2015, 12: 27

[41] Sappington DR, Siegel ER, Hiatt G, et al. Glutamine drives glutathione synthesis and contributes to radiation sensitivity of A549 and H460 lung cancer cell lines[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860(4): 836-843

[42] Nguyen A, Loo JM, Mital R, et al. PKLR promotes colorectal cancer liver colonization through induction of glutathione synthesis[J]. J Clin Invest, 2016, 126(2): 681-694

[43] Pan J, Yang Q, Shao J, et al. Cyclooxygenase-2 induced beta1-integrin expression in NSCLC and promoted cell invasion via the EP1/MAPK/E2F-1/FoxC2 signal pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33823

[44] Conlon P, Gelin-Licht R, Ganesan A, et al. Single-cell dynamics and variability of MAPK activity in a yeast differentiation pathway [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016: 113(40): E5896-E5905

[45] Li P, Xue WJ, Feng Y, et al. Long non-coding RNA CASC2 suppresses the proliferation of gastric cancer cells by regulating the MAPK signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(8): 3522-3529

[46] Song G, Xu S, Zhang H, et al. TIMP1 is a prognostic marker for the progression and metastasis of colon cancer through FAK-PI3K/AKT and MAPK pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 148

[47] Maciag AE, Holland RJ, Robert Cheng YS, et al. Nitric oxide-releasing prodrug triggers cancer cell death through deregulation of cellular redox balance[J]. Redox Biol, 2013, 1: 115-124

[48] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(7): 579-591

[49] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy [J]. Ann Oncol, 2008, 19(11): 1969-1974

[50] Sabharwal SS, Schumacker PT. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (11): 709-721

[51] Hu X, Pu K, Feng X, et al. Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149247

[52] Miles KA. How to use CT texture analysis for prognostication of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Imaging, 2016, 16: 10

[53] Li JR, Zhang Y, Zheng JL. Decreased pretreatment serum cholesterol level is related with poor prognosis in resectable non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 11877-11883

[54] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29

[55] Wang S, Su X, Bai H, et al. Identification of plasma microRNA profiles for primary resistance to EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR activating mutation [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 127

[56] Maciag AE, Nandurdikar RS, Hong SY, et al. Activation of the c-Jun N-terminal kinase/activating transcription factor 3 (ATF3) pathway characterizes effective arylated diazeniumdiolate-based nitric oxide-releasing anticancer prodrugs [J]. J Med Chem, 2011, 54 (22): 7751-7758

[57] Kitagaki J, Yang Y, Saavedra JE, et al. Nitric oxide prodrug JS-K inhibits ubiquitin E1 and kills tumor cells retaining wild-type p53 [J]. Oncogene, 2009, 28(4): 619-624

[58] Wang YQ, Guo RD, Guo RM, et al. MicroRNA-182 promotes cell growth, invasion, and chemoresistance by targeting programmed cell death 4 (PDCD4) in human ovarian carcinomas [J]. J Cell Biochem,

2013, 114(7): 1464-1473

[59] Yin K, Liu M, Zhang M, et al. miR-208a-3p suppresses cell apoptosis by targeting PDCD4 in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016[Epub ahead of print]

[60] Meng H, Wang K, Chen X, et al. MicroRNA-330-3p functions as an oncogene in human esophageal cancer by targeting programmed cell death 4[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(3): 1062-1075

[61] Chen Z, Yuan YC, Wang Y, et al. Down-regulation of programmed cell death 4 (PDCD4) is associated with aromatase inhibitor resistance and a poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(1): 29-39

[62] Jansen AP, Camalier CE, Colburn NH. Epidermal expression of the translation inhibitor programmed cell death 4 suppresses tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2005, 65(14): 6034-6041

[63] Ma G, Zhang H, Dong M, et al. Downregulation of programmed cell death 4 (PDCD4) in tumorigenesis and progression of human digestive tract cancers[J]. Tumour Biol, 2013, 34(6): 3879-3885

[64] Qiu X, Dong S, Qiao F, et al. HBx-mediated miR-21 upregulation represses tumor-suppressor function of PDCD4 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2013, 32(27): 3296-3305

[65] Zhen Y, Li D, Li W, et al. Reduced PDCD4 Expression Promotes Cell Growth Through PI3K/Akt Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Oncol Res, 2016, 23(1-2): 61-68

[66] Venturutti L, Romero LV, Urtreger AJ, et al. Stat3 regulates ErbB-2 expression and co-opts ErbB-2 nuclear function to induce miR-21 expression, PDCD4 downregulation and breast cancer metastasis [J]. Oncogene, 2016, 35(17): 2208-2222

[67] Duscharla D, Bhumireddy SR, Lakshetti S, et al. Prostate Cancer Associated Lipid Signatures in Serum Studied by ESI-Tandem Mass Spectrometryas Potential New Biomarkers [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0150253

[68] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386

[69] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

[70] Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States[J]. World J Urol, 2012, 30(2): 195-200

[71] Yan B, Yang LM, Hao LP, et al. Determinants of Quality of Life for Breast Cancer Patients in Shanghai, China[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153714

[72] Andre F, Dieci MV, Dubsky P, et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(1): 28-33

[73] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90

[74] May FE. Novel drugs that target the estrogen-related receptor alpha: their therapeutic potential in breast cancer [J]. Cancer Manag Res, 2014, 6: 225-252

[75] Sharma PK, Misra AK, Singh V, et al. Cyclophosphamide and epirubicin-induced diabetes mellitus in breast cancer: A rare occurrence[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2016, 7(3): 146-148

[76] Shea TC, Claflin G, Comstock KE, et al. Glutathione transferase activity and isoenzyme composition in primary human breast cancers[J]. Cancer Res, 1990, 50(21): 6848-6853

[77] Wang Z, Liang S, Lian X, et al. Identification of proteins responsible for adriamycin resistance in breast cancer cells using proteomics analysis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9301

[78] Simeone AM, McMurtry V, Nieves-Alicea R, et al. TIMP-2 mediates the anti-invasive effects of the nitric oxide-releasing prodrug JS-K in breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(3): R44

[79] Munshi HG, Wu YI, Mukhopadhyay S, et al. Differential regulation of membrane type 1-matrix metalloproteinase activity by ERK 1/2- and p38 MAPK-modulated tissue inhibitor of metalloproteinases 2 expression controls transforming growth factor-beta1-induced pericellular collagenolysis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(37): 39042-39050

[80] Samuelsson K, Osman AA, Angeria M, et al. Study of Autophagy and Microangiopathy in Sural Nerves of Patients with Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163427

[81] Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer [J]. Genes Dev, 2016, 30 (17): 1913-1930

[82] Jarmusch AK, Pirro V, Baird Z, et al. Lipid and metabolite profiles of human brain tumors by desorption electrospray ionization-MS [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(6): 1486-1491

[83] Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, et al. Epidemiology of gliomas [J]. Cancer Treat Res, 2015, 163: 1-14

[84] Shipman L. Glioma: Tumour cell teamwork [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(1): 2

[85] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(Suppl 5): v1-49

[86] Wang G, Wang JJ, To TS, et al. Role of SIRT1-mediated mitochondrial and Akt pathways in glioblastoma cell death induced by Cotinus coggygria flavonoid nanoliposomes[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 5005-5023

[87] Weyerbrock A, Osterberg N, Psarras N, et al. JS-K, a glutathione S-transferase-activated nitric oxide donor with antineoplastic activity in malignant gliomas[J]. Neurosurgery, 2012, 70(2): 497-510; discussion 510

[88] Juillerat-Jeanneret L, Bernasconi CC, Bricod C, et al. Heterogeneity of human glioblastoma: glutathione-S-transferase and methylguanine-methyltransferase[J]. Cancer Invest, 2008, 26(6): 597-609

[89] Gunzle J, Osterberg N, Saavedra JE, et al. Nitric oxide released from JS-K induces cell death by mitotic catastrophe as part of necrosis in glioblastoma multiforme[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2349

[90] Weidensteiner C, Reichardt W, Shami PJ, et al. Effects of the nitric oxide donor JS-K on the blood-tumor barrier and on orthotopic U87 rat gliomas assessed by MRI[J]. Nitric Oxide, 2013, 30: 17-25

[91] Li Y, Hu Y, Xiao J, et al. Investigation of SP94 Peptide as a Specific Probe for Hepatocellular Carcinoma Imaging and Therapy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 33511

[92] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12

(下转第 2916 页)

2016, 37(4): 789-801

[9] Brunet I, Gordon E, Han J, et al. Netrin-1 controls sympathetic arterial innervation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(7): 3230-3240

[10] Lu Y, Ness-Jensen E, Hveem K, et al. Metabolic predispositions and increased risk of colorectal adenocarcinoma by anatomical location: a large population-based cohort study in Norway [J]. Am J Epidemiol, 2015, 182(10): 883-893

[11] Tibbs GR, Rowley TJ, Sanford RL, et al. HCN1 channels as targets for anesthetic and nonanesthetic propofol analogs in the amelioration of mechanical and thermal hyperalgesia in a mouse model of neuropathic pain[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 345(3): 363-373

[12] Vanis-Vatrenjak S, Mesic A, Abdagic I, et al. Quality and Safety of General Anesthesia with Propofol and Sevoflurane in Children Aged 1-14 Based on Laboratory Parameters [J]. Med Arch, 2015, 69(4): 218-221

[13] Unal Y, Comu FM, Emik U, et al. The effects of propofol and memantine on erythrocyte deformability[J]. Bratisl Lek Listy, 2014, 115 (5): 253-255

[14] Jahangiri FR, Sheryar M, Al Okaili R. Neurophysiological monitoring of the spinal sensory and motor pathways during embolization of spinal arteriovenous malformations--propofol: a safe alternative [J]. Neurodiagn J, 2014, 54(2): 125-137

[15] Fleck T, Schubert S, Ewert P, et al. Propofol effect on cerebral oxygenation in children with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2015, 36(3): 543-549

[16] Pekel M, Postaci NA, Aytaç Ï, et al. Sevoflurane versus propofol for electroconvulsive therapy: effects on seizure parameters, anesthesia re- covery, and the bispectral index [J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(3): 756-763

[17] Saraçoğlu A, Eti Z, Konya D, et al. Perioperative Effects of Different Narcotic Analgesics Used to Improve Effectiveness of Total Intravenous Anaesthesia[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2016, 44(1): 21-25

[18] Shah PJ, Dubey KP, Sahare KK, et al. Intravenous dexmedetomidine versus propofol for intraoperative moderate sedation during spinal anesthesia: A comparative study [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2016, 32(2): 245-249

[19] Budic I, Pavlovic D, Kitic D, et al. Tourniquet-induced ischemia-reperfusion injuries during extremity surgery at children's age: impact of anesthetic chemical structure[J]. Redox Rep, 2013, 18(1): 20-26

[20] Chen L, Yu L, Fan Y, et al. A comparison between total intravenous anaesthesia using propofol plus remifentanil and volatile induction/ maintenance of anaesthesia using sevoflurane in children undergoing flexible fibreoptic bronchoscopy[J]. Anaesth Intensive Care, 2013, 41 (6): 742-749

(上接第 2992 页)

[93] Ruggeri M. Hepatocellular carcinoma: cost-effectiveness of screening. A systematic review [J]. Risk Manag Healthc Policy, 2012, 5: 49-54

[94] Ren Z, Kar S, Wang Z, et al. JS-K, a novel non-ionic diazeniumdiolate derivative, inhibits Hep 3B hepatoma cell growth and induces c-Jun phosphorylation via multiple MAP kinase pathways [J]. J Cell Physiol, 2003, 197(3): 426-434

[95] Liu J, Li C, Qu W, et al. Nitric oxide prodrugs and metallochemotherapeutics: JS-K and CB-3-100 enhance arsenic and cisplatin cytolethality by increasing cellular accumulation [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(6): 709-714

[96] Yoo MH, Xu XM, Carlson BA, et al. Targeting thioredoxin reductase 1 reduction in cancer cells inhibits self-sufficient growth and DNA replication[J]. PLoS One, 2007, 2(10): e1112

[97] Bracht K, Liebeke M, Ritter CA, et al. Correlations between the activities of 19 standard anticancer agents, antioxidative enzyme activities and the expression of ATP-binding cassette transporters: comparison with the National Cancer Institute data [J]. Anticancer Drugs, 2007, 18(4): 389-404

[98] Wang X, Zhang J, Xu T. Cyclophosphamide as a potent inhibitor of tumor thioredoxin reductase in vivo [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 218(1): 88-95

[99] Edes K, Cassidy P, Shami PJ, et al. JS-K, a nitric oxide prodrug, has enhanced cytotoxicity in colon cancer cells with knockdown of thioredoxin reductase 1[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8786

[100] Kaur I, Kosak KM, Terrazas M, et al. Effect of a Pluronic((R)) P123 formulation on the nitric oxide-generating drug JS-K [J]. Pharm Res, 2015, 32(4): 1395-1406