

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.012

青蒿琥酯对肺癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长和放射敏感性的影响研究 *

张玉蓉 高荣敏 陈家艺 杨 光 向 薇

(湖北民族学院附属民大医院 药学部 湖北 恩施 445000)

摘要 目的:探讨青蒿琥酯对肺癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长和放射敏感性的影响。**方法:**将肺癌细胞接种至裸鼠皮下,腹腔注射青蒿琥酯,同时给予放射处理记为联合组,设置青蒿琥酯组(不照射处理)、放射组(腹腔注射生理盐水)和对照组(腹腔注射生理盐水,不放射处理),测量肿瘤体积,取瘤体并称取瘤体重量,脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)法检测组织中细胞凋亡水平,Western blot 检测组织中活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Cleaved Caspase-3)、信号转导与转录因子 3(STAT3)、磷酸化的 STAT3(p-STAT3)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、磷酸化的 p38MAPK(p-p38MAPK)水平。**结果:**青蒿琥酯组、放射组、联合组皮下移植瘤体积和重量均明显低于对照组,联合组肿瘤重量和体积明显低于青蒿琥酯和放射组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。青蒿琥酯、放射组、联合组肿瘤组织中细胞凋亡率、Cleaved Caspase-3 水平和 p-p38MAPK/p38MAPK 均明显高于对照组,联合组肿瘤组织中细胞凋亡率、Cleaved Caspase-3 水平和 p-p38MAPK/p38MAPK 高于青蒿琥酯和放射组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。青蒿琥酯、放射组、联合组肿瘤组织中 p-STAT3/STAT3 水平明显低于对照组,联合组肿瘤组织中 p-STAT3/STAT3 水平低于蒿琥酯组和放射组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**青蒿琥酯能够抑制肺癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长,促进癌细胞凋亡,增加放疗敏感性,作用机制可能与 p38MAPK、STAT3 信号通路有关。

关键词:青蒿琥酯;肺癌;皮下移植瘤;放射敏感性

中图分类号:R-33;R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)15-2861-05

Effect of Artesunate on the Growth and Radiosensitivity of Lung Cancer Cells Subcutaneously Transplanted in Nude Mice*

ZHANG Yu-rong, GAO Rong-min, CHEN Jia-yi, YANG Guang, XIANG Wei

(Department of pharmacy, University hospital of Hubei university for nationalities, Enshi, Hubei, 445000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of artesunate on the growth and radiosensitivity of lung cancer cells subcutaneously transplanted subcutaneously in nude mice. **Methods:** Lung cancer cells were inoculated subcutaneously in nude mice, intraperitoneal injection of artesunate, the radiation treatment was also recorded as a combined group, set the artesunate group at the same time (not irradiation), radiation group (intraperitoneal injection of normal saline) and control group (intraperitoneal injection of saline, no radiation treatment), measurement of tumor volume, tumor tissues were collected and weighed tumor weight, TUNEL method was used to detect the apoptotic level in the tissues, the levels of Cleaved Caspase-3, STAT3, p-STAT3, p38MAPK and p-p38MAPK in tissues were detected by Western and blot. **Results:** Artesunate group, radiotherapy group and combined group subcutaneous transplantation tumor volume and weight were significantly lower than the control group, the combined group of tumor weight and volume was significantly lower than that of artesunate group and radiation group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Artesunate group, radiotherapy group and combined group tumor cell apoptosis rate and level of Cleaved Caspase-3 and p-p38MAPK/p38MAPK were significantly higher than the control group, combination group tumor cell apoptosis rate, the Cleaved Caspase-3 level and p-p38MAPK/p38MAPK level were higher than that of artesunate group and radiation group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Artesunate group, radiotherapy group and combined group p-STAT3/STAT3 in tumor tissues was significantly lower than the control group, the level of p-STAT3/STAT3 in tumor tissue in the combined group was significantly lower than artesunate group and radiation group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Artesunate can inhibit the growth of lung cancer cells subcutaneously transplanted in nude mice, promoting apoptosis of cancer cells, increased radiosensitivity, the mechanism of action may be related to p38MAPK and STAT3 signaling pathways.

Key words: Artesunate; Lung cancer; Subcutaneous tumor; Radiosensitivity

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2861-05

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2013MB328)

作者简介:张玉蓉(1975-),女,本科,主管药师,E-mail: gooxooyoo2008@sina.com,电话:18672083735

(收稿日期:2017-12-14 接受日期:2018-01-19)

前言

肺癌是一种严重危害人类生命健康的疾病,其发病率呈现逐年上升的趋势,每年有超过 160 万的新增肺癌患者,有超过 100 万人死于肺癌。肺癌的早期发病症状不明显,多数患者在确诊时已经处于肺癌的中晚期,并且这些患者常常出现癌症转移的现象,这就使得手术治疗不能完全根治^[1,2]。放射治疗是临床上常用的辅助疗法,在近年来也取得了一定的效果,但仍然不能满足需求,因此,提高肺癌放疗敏感性已近成为目前研究的热点。

青蒿琥酯是青蒿素的一种衍生物,对于心律失常、肿瘤等均具有治疗作用^[3]。研究显示青蒿琥酯能够抑制多种肿瘤细胞,如多发性骨髓瘤、卵巢癌、口腔鳞癌等的生长,并且能够在体内抑制肿瘤细胞的裸鼠成瘤能力^[4-6]。因此,本研究主要探讨了青蒿琥酯对肺癌细胞皮下移植瘤生长及放射敏感性的影响,以期青蒿琥酯用于治疗肺癌提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

BALB/c 裸鼠 24 只,18~22 g,4~6 周龄,均购自湖北民族学院动物实验室。肺癌细胞 A549 购自于中国科学院细胞库。活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase 3, Cleaved Caspase-3) 多克隆抗体、信号转导与转录因子 3 (Signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)多克隆抗体、磷酸化的 STAT3(p-STAT3)多克隆抗体、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 Mitogen-activated protein kinases, p38MAPK) 多克隆抗体、磷酸化的 p38MAPK (p-p38MAPK)多克隆抗体均为美国 Abcam 公司产品;组织蛋白提取试剂盒购自于美国 Sigma;二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA) 蛋白定量检测试剂盒为碧云天生物技术有限公司产品;脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒为美国罗氏产品。

1.2 细胞培养

A549 细胞从液氮中取出后,在 37℃ 的水浴中融化,转移到离心管中,加入细胞培养液(10%胎牛血清的 RPMI1640),种植到细胞培养瓶中,在 37℃,5% CO₂ 培养箱中培养。观察细胞密度约为 90%时,将培养液上清吸除后,加入适量的 0.25%胰蛋白酶消化液,使消化液能够完全覆盖细胞,在 37℃ 消化 1 min 后,转移到离心管中,800 rpm 离心 10 min,弃上清,在细胞沉淀中加入 5 mL 的细胞培养液,根据不同的实验要求按照不同密度接种到细胞培养瓶中继续培养。

1.3 裸鼠成瘤

裸鼠培养温度 21~26℃,湿度 60%~70%。取培养至对数期的肺癌细胞 A549,用不含胎牛血清的 RPMI1640 悬浮后,将细胞浓度调整为每毫升含有 8×10^6 个细胞,按照每只裸鼠 200 μ L 接种到裸鼠腹股沟的皮下,所有裸鼠均出现移植瘤,裸鼠成瘤率为 100%。用游标卡尺测量裸鼠移植瘤短径和长径,并计算肿瘤的体积。肿瘤体积 = 长径 $\times$ 短径²/2。

1.4 分组处理

待裸鼠肿瘤体积达到约 130 mm³ 的时候将裸鼠随机分成 4 组,每组 6 只,依次为对照组、青蒿琥酯组、照射组、联合组,其中青蒿琥酯组和联合组分别对裸鼠腹腔注射 10 mg/mL 的青蒿琥酯,一次性注射 200 μ L,对照组和照射组注射等量的生理盐水,注射后的 1 h 将联合组和照射组分别在移植瘤的局部进行 10 Gy 照射处理(250 cGy/min 剂量率,10 mV 电子线,源皮距为 96 cm),青蒿琥酯组和对对照组不进行照射处理。在照射或者腹腔注射后的第 7 d、14 d、21 d 和 28 d,用游标卡尺测定裸鼠的移植瘤的短径和长径,计算肿瘤的体积。在照射或者腹腔注射后 28 d,脊椎离断法将裸鼠处死以后,取肿瘤组织,称量肿瘤重量,计算抑瘤率。抑瘤率 = 100% $\times$ (对照组瘤重 - 实验组瘤重) $\div$ 对照组瘤重。

1.5 TUNEL 检测细胞凋亡

取肿瘤组织,制作组织切片,放置于二甲苯中浸泡 20 min。依次在 95%、90%、80%、70% 的浓度梯度酒精中浸泡 5 min。滴加蛋白酶 K 溶液,放置于室温下孵育反应 15 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)洗涤 5 min $\times$ 3 次。用 3% 的过氧化氢在室温孵育 10 min 阻断内源性的过氧化物酶, PBS 洗涤 5 min $\times$ 3 次,加入 50 μ L 的 TdT 酶液,在 37℃ 孵育 60 min,用 PBS 洗涤 3 次后,加入 50 μ L 的辣根过氧化物酶标记链霉亲和素,37℃ 反应 30 min,加入 50 μ L 的 DAB 溶液,显色后,阳性细胞被染成棕黄色,水洗。加入苏木精复染 5 min 后,水洗,在温水中浸泡 2 min,在梯度酒精中脱水后,烘干,中性树脂封片以后,显微镜下观察细胞。阳性细胞被染成棕褐色,正常的细胞为蓝色。计算凋亡率。细胞凋亡率 = 100% $\times$ 阳性细胞数目 $\div$ 计数的细胞总数。

1.6 Western blot 检测 Cleaved Caspase-3、STAT3、p-STAT3、p38MAPK、p-p38MAPK 水平

取 80mg 肿瘤组织,按照组织蛋白提取试剂盒提取组织中的总蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白样品浓度。将蛋白样品和 2 $\times$ Loading buffer 按照 1:1 的体积混合后,100℃ 煮沸 5 min。每孔中加入 40 μ g 的蛋白样品,进行蛋白电泳,在电泳的前 30 min 用 80V 电压,120V 电压电泳至结束。取出蛋白凝胶,4℃,90V 电压,转膜 70 min。用 5% 牛血清白蛋白在室温环境中封闭 60 min,与 1:1000 稀释的一抗放在 4℃ 过夜反应,与 1:2000 稀释的二抗在室温中孵育 60 min,显色,分析目的蛋白表达水平。

1.7 统计学分析

所有实验数据采用 SPSS21.0 软件进行分析,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组差异比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肿瘤体积的比较

如图 1 和表 1 所示,青蒿琥酯组、照射组、联合组在照射或者腹腔注射后的第 7 d、14 d、21 d、28 d 的肿瘤体积经方差齐性检验差异显著具有统计学意义 ($P_{7d}=0.000$, $P_{14d}=0.000$, $P_{21d}=0.000$, $P_{28d}=0.000$),青蒿琥酯组、照射组、联合组在照射或者腹腔注射后的第 7 d、14 d、21 d、28 d 的肿瘤体积均低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。联合组在照射或者腹腔注射后的

第 7 d、14 d、21 d、28 d 的肿瘤体积均低于青蒿琥酯组和照射组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。以上结果提示青蒿琥酯可以抑制肺癌细胞裸鼠皮下移植瘤生长,提高裸鼠皮下移植瘤放射敏感性。

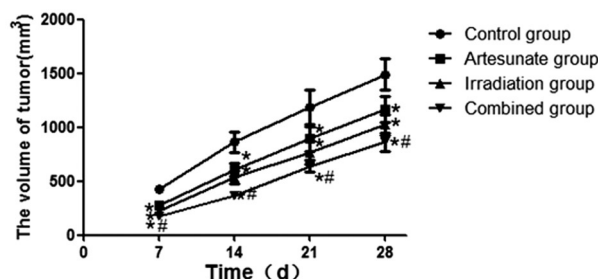


图 1 各组肿瘤体积变化曲线($n=6$)

Fig.1 The changes of tumor volume in different groups($n=6$)

Note: compared with the control group, $*P<0.05$; compared with the artesunate group and the irradiation group, $^{\#}P<0.05$

2.2 各组肿瘤重量的比较

如表 2 所示,对照组、青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤的重量依次为: $(1.62 \pm 0.13)\text{g}$ 、 $(1.04 \pm 0.08)\text{g}$ 、 $(0.75 \pm 0.06)\text{g}$ 、

$(0.42 \pm 0.03)\text{g}$ 。青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤的重量明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。联合组肿瘤的重量明显低于青蒿琥酯组和照射组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。青蒿琥酯的抑瘤率为 35.80%,而青蒿琥酯和放射联合处理后抑瘤率达到 74.07%。以上结果提示青蒿琥酯能够减小肿瘤重量,并且能够增加裸鼠皮下移植瘤放射敏感性。

2.3 各组肿瘤细胞凋亡情况的比较

如图 2 和表 3 所示,对照组、青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤组织中细胞凋亡率依次为: $(7.69 \pm 0.85)\%$ 、 $(19.32 \pm 1.51)\%$ 、 $(38.26 \pm 3.64)\%$ 、 $(52.47 \pm 6.31)\%$, Cleaved Caspase-3/GAPDH 水平为: 0.16 ± 0.06 、 0.48 ± 0.04 、 0.87 ± 0.09 、 1.25 ± 0.12 。青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤组织中的细胞凋亡率和 Cleaved Caspase-3 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。联合组肿瘤组织中的细胞凋亡率和 Cleaved Caspase-3 水平明显高于青蒿琥酯组和照射组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。以上结果提示青蒿琥酯能促进肺癌细胞裸鼠皮下移植瘤组织中细胞凋亡,并且与放射联合处理后能够进一步促进癌细胞凋亡,发挥抗肿瘤的作用。

表 1 各组肿瘤体积($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3, n=6$)

Table 1 The volume of tumor in different groups($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3, n=6$)

Time	Control group	Artesunate group	Irradiation group	Combined group
7 d	425.36 ± 36.47	$273.64 \pm 23.54^*$	$221.62 \pm 17.23^*$	$172.64 \pm 9.34^{\#}$
14 d	864.32 ± 93.57	$608.25 \pm 61.47^*$	$536.84 \pm 57.25^*$	$364.51 \pm 14.58^{\#}$
21 d	1183.65 ± 158.26	$892.54 \pm 117.58^*$	$779.25 \pm 105.36^*$	$638.35 \pm 54.26^{\#}$
28 d	1489.82 ± 143.58	$1164.47 \pm 116.96^*$	$1025.67 \pm 94.75^*$	$862.49 \pm 86.64^{\#}$

Note: compared with the control group, $*P<0.05$; Compared with the artesunate group and the irradiation group, $^{\#}P<0.05$.

表 2 各组肿瘤的重量比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Comparison of the tumor weight among different groups ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	Tumor weight (g)	Tumor suppressor rate (%)
Control group	1.62 ± 0.13	-
Artesunate group	$1.04 \pm 0.08^*$	35.80
Irradiation group	$0.75 \pm 0.06^*$	53.73
Combined group	$0.42 \pm 0.03^{\#}$	74.07
P	0.000	-

Note: compared with the control group, $*P<0.05$; Compared with artesunate group and irradiation group, $^{\#}P<0.05$.

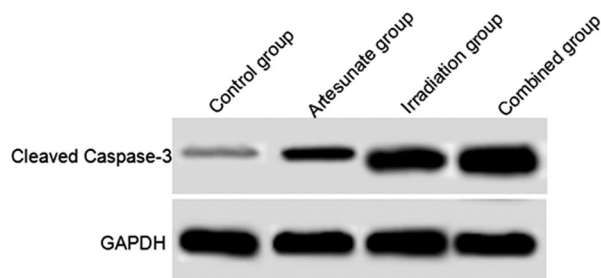


图 2 Western blot 检测各组 Cleaved Caspase-3 水平

Fig.2 The Cleaved Caspase-3 level in different groups detected by western blot

2.4 各组肿瘤组织 STAT3、p-STAT3、p38MAPK、p-p38MAPK

表达的比较

如图 3 和表 4 所示,对照组、青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤组织 p-STAT3/STAT3 水平依次为: 0.85 ± 0.09 、 0.57 ± 0.06 、 0.26 ± 0.04 、 0.11 ± 0.02 , p-p38MAPK/p38MAPK 水平为: 0.36 ± 0.05 、 0.49 ± 0.04 、 0.83 ± 0.07 、 0.98 ± 0.06 。青蒿琥酯组、照射组、联合组肿瘤组织中 p-STAT3/STAT3 水平明显低于对照组,而 p-p38MAPK/p38MAPK 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。联合组肿瘤组织 p-STAT3/STAT3 水平明显低于青蒿琥酯组和照射组,而 p-p38MAPK/p38MAPK 水平明显高于青蒿琥酯组和照射组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。以上结果提示青蒿琥酯可能通过调控 STAT3 和 p38MAPK 信号通路影响肺癌细胞裸鼠成瘤能力,发挥抗肿瘤和放射增敏作用。

表 3 各组细胞凋亡率和 Cleaved Caspase-3 水平的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Comparison of the cell apoptosis rate and Cleaved Caspase-3 level among different groups($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	Apoptosis rate(%)	Cleaved Caspase-3/GAPDH
Control group	7.69 $\pm$ 0.85	0.16 $\pm$ 0.06
Artesunate group	19.32 $\pm$ 1.51*	0.48 $\pm$ 0.04*
Irradiation group	38.26 $\pm$ 3.64*	0.87 $\pm$ 0.09*
Combined group	52.47 $\pm$ 6.31**	1.25 $\pm$ 0.12**
P	0.000	0.000

Note: compared with the control group, $t_1=5.380$, $t_2=14.143$, $t_3=20.717$, $t_4=6.660$, $t_5=14.778$, $t_6=22.027$, * $P<0.05$; Compared with artesunate group and irradiation group, $t_1=15.336$, $t_2=6.574$, $t_3=16.909$, $t_4=7.909$, * $P<0.05$.

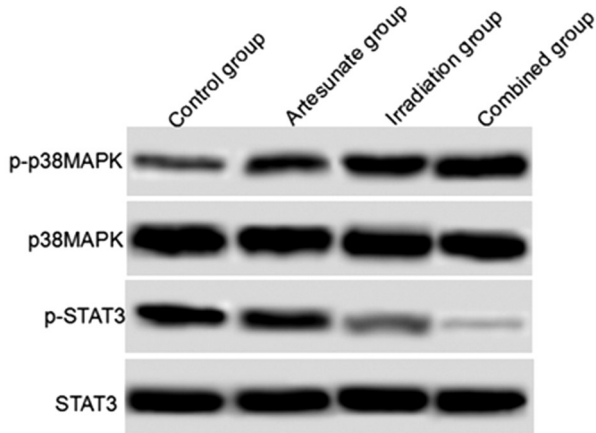


图 3 各组肿瘤组织 STAT3、p-STAT3、p38MAPK、p-p38MAPK 表达
Fig.3 The expressions of STAT3, p-STAT3, p38MAPK, p-p38MAPK in the tumor tissue of different groups.

表 4 各组肿瘤组织 STAT3、p-STAT3、p38MAPK、p-p38MAPK 表达的比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Comparison of the expressions of STAT3, p-STAT3, p38MAPK, p-p38MAPK in the tumor tissue among different groups($\bar{x} \pm s, n=6$)

Groups	p-STAT3/STAT3	p-p38MAPK/p38MAPK
Control group	0.85 $\pm$ 0.09	0.36 $\pm$ 0.05
Artesunate group	0.57 $\pm$ 0.06*	0.49 $\pm$ 0.04*
Irradiation group	0.26 $\pm$ 0.04*	0.83 $\pm$ 0.07*
Combined group	0.11 $\pm$ 0.02**	0.98 $\pm$ 0.06**
P	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with artesunate group and irradiation group, ** $P<0.05$.

琥酯在诱导癌细胞凋亡过程中细胞浆内的 Caspase 活化水平升高^[13]。Caspase 是一个与细胞凋亡有关的蛋白家族,其活化后可以促进细胞凋亡的发生,Caspase-3 是该蛋白家族中的凋亡执行因子,其可以活化成为 Cleaved Caspase-3 促进细胞凋亡的发生^[14]。本研究结果显示青蒿琥酯处理后的裸鼠移植瘤组织中细胞凋亡水平升高,细胞中 Caspase-3 活化水平升高,表明青蒿琥酯可以通过促进肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。

放疗是在肿瘤治疗中较为常用的治疗方法,提高肿瘤放疗敏感性也一直是目前研究的热点。青蒿琥酯不仅具有抗肿瘤生长的作用,在提高肿瘤放疗敏感性方面也发挥重要作用。在裸鼠皮下接种宫颈癌细胞,给予青蒿琥酯处理可明显提高裸鼠的放射敏感性^[11,15]。另外,青蒿琥酯还可以在体外增加结肠癌细胞、肺癌细胞等的放射敏感性,抑制肿瘤细胞的生长^[16]。本研究结果显示青蒿琥酯腹腔注射后,裸鼠皮下移植瘤对放射的敏感

3 讨论

青蒿素是一种从黄花蒿中提取出来的抗疟疾的倍半萜内酯化合物,青蒿琥酯、双氢青蒿素、蒿甲醚等都是其衍生物。近年来的研究显示青蒿素及其衍生物在调节免疫、心血管系统疾病、抗肿瘤方面均具有重要作用^[7-9]。青蒿素衍生物处理白血病细胞后,白血病细胞的生长受阻。此外,青蒿素衍生物具有抗肝癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌、肺癌等多肿瘤的作用。作为一种重要的青蒿素衍生物,青蒿琥酯能够抑制肿瘤细胞生长,阻滞细胞周期,促进细胞凋亡^[10,11]。本研究结果显示在皮下移植瘤裸鼠腹腔注射青蒿琥酯后,裸鼠的肿瘤体积明显降低,肿瘤的重量也明显降低,说明青蒿琥酯能够在体内抑制肿瘤的生长。

青蒿琥酯抗肿瘤的机制较为复杂,主要通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长发挥抗肿瘤的作用^[12]。研究显示青蒿

琥酯可以协同放射治疗抑制裸鼠移植瘤的生长,这与之前的研究报道相符合,均说明青蒿琥酯具有抗肿瘤和放射增敏的作用。

STAT3 在调控肿瘤细胞生长、凋亡、周期、转移等方面具有重要作用,在肿瘤中异常激活,STAT3 在正常情况下以非活化的形式存在,其磷酸化后生成 p-STAT3 可以抑制细胞凋亡,促进细胞生长^[17]。MAPK 信号通路在真核生物体内广泛存在,参与细胞的生长过程,p38MAPK 是 MAPK 信号通路中的一个分支,能够将细胞外的信号传导至细胞内,其在肿瘤中激活水平降低,其磷酸化成为 p-p38MAPK 后促进细胞凋亡发生^[18]。研究显示 STAT3、p38MAPK 不仅在肿瘤的生长中发挥调控作用,还参与多种抗肿瘤药物和癌症相关基因调控肿瘤生长过程^[19,20]。本研究结果显示青蒿琥酯处理后的裸鼠移植瘤中 STAT3 磷酸化水平降低,p38MAPK 磷酸化水平升高,并且青蒿琥酯和

放射共同处理后的 STAT3 磷酸化水平更低, p38MAPK 磷酸化水平更高, 青蒿琥酯可能通过抑制 STAT3 信号通路, 激活 p38MAPK 信号通路抑制肺癌细胞裸鼠移植瘤生长, 增加裸鼠移植瘤放射敏感性。

总之, 青蒿琥酯能够抑制肺癌细胞皮下移植瘤生长, 提高皮下移植瘤放射敏感性, 诱导肿瘤组织中细胞凋亡, 这可能与抑制 STAT3 信号通路激活和促进 p38MAPK 信号通路激活有关, 对于其具体的作用机制仍需要在后续实验中进行探讨。青蒿琥酯能够在体内抑制肿瘤生长, 增加肿瘤放射敏感性, 是一种潜在的放射增敏剂, 本研究为青蒿琥酯治疗肿瘤的临床应用提供了参考依据。

参考文献(References)

- [1] Abedi S, Janbabaee G, Moosazadeh M, et al. Epidemiology of Lung Cancer Patients Attending Tooba Clinic and Imam Khomeini Hospital, Sari, Iran 2010-2014 [J]. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences, 2017, 27(150): 86-93
- [2] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8): 1982-1986
Yao Xiao-jun, Liu Lun-xu. Current status of epidemiology and treatment of lung cancer[J]. Modern oncology, 2014, 22(8): 1982-1986
- [3] Krishna S, Ganapathi S, Ster I C, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer[J]. E Bio Medicine, 2015, 2(1): 82-90
- [4] Wang B, Hou D, Liu Q, et al. Artesunate sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by downregulating RAD51[J]. Cancer biology & therapy, 2015, 16(10): 1548-1556
- [5] Papanikolaou X, Johnson S, Garg T, et al. Artesunate overcomes drug resistance in multiple myeloma by inducing mitochondrial stress and non-caspase apoptosis[J]. Oncotarget, 2014, 5(12): 4118
- [6] Shi R, Cui H, Bi Y, et al. Artesunate altered cellular mechanical properties leading to deregulation of cell proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncology letters, 2015, 9(5): 2249-2255
- [7] Moore K A, Simpson J A, Paw M K, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(5): 576-583
- [8] 李俊龙, 曹新冉, 王莹, 等. 青蒿素对糖尿病心肌病大鼠心功能及纤维化的影响[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 70-73
Li Jun-long, Cao Xin-ran, Wang Ying, et al. Effect of artemisinin on cardiac function and fibrosis in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. Shanghai Journal of traditional Chinese medicine, 2016, 50 (3): 70-73
- [9] 黄相丽, 姚云峰. 青蒿素抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55(30): 97-98
Huang Xiang-li, Yao Yun-feng. Research progress on anti-tumor mechanism of artemisinin [J]. Shandong medicine, 2015, 55 (30): 97-98
- [10] Luo J, Zhu W, Tang Y, et al. Artemisinin derivative artesunate induces radiosensitivity in cervical cancer cells in vitro and in vivo[J]. Radiation Oncology, 2014, 9(1): 84
- [11] 王朝希. 青蒿琥酯对宫颈癌 U14 细胞移植瘤 VEGF 及 COX-2 表达的影响[D]. 河北医科大学, 2016
Wang Zhao-xi. Effect of artesunate on the expression of VEGF and COX-2 in U14 cell xenografts of cervical cancer [D]. Hebei Medical University, 2016
- [12] Vandewynckel Y P, Laukens D, Geerts A, et al. Therapeutic effects of artesunate in hepatocellular carcinoma: repurposing an ancient anti-malarial agent[J]. European journal of gastroenterology & hepatology, 2014, 26(8): 861-870
- [13] Hamacher-Brady A, Stein H A, Turschner S, et al. Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalyzed lysosomal reactive oxygen species production [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(8): 6587-6601
- [14] 赵丽敏, 赵帅, 毕仁杰, 等. 乳腺癌组织中 caspase-3 及 caspase-8 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3486-3488
Zhao Li-min, Zhao Shuai, Bi Ren-jie, et al. Caspase-3 and caspase-8 in breast cancer tissue and the expression and significance [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(14): 3486-3488
- [15] 黄玲, 张平祖, 曾庆平. 青蒿素增敏复方抑制肿瘤细胞增殖及延缓荷瘤裸鼠移植瘤生长的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(3): 254-257
Huang Ling, Zhang Ping-zu, Zeng Qing-ping. Artemisinin sensitizing compound inhibits tumor cell proliferation and retard tumor growth in nude mice bearing tumor [J]. Journal of Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010, 27(3): 254-257
- [16] Zhao Y, Jiang W, Li B, et al. Artesunate enhances radiosensitivity of human non-small cell lung cancer A549 cells via increasing NO production to induce cell cycle arrest at G 2/M phase[J]. International immunopharmacology, 2011, 11(12): 2039-2046
- [17] Lin L, Hutzen B, Zuo M, et al. Novel STAT3 phosphorylation inhibitors exhibit potent growth-suppressive activity in pancreatic and breast cancer cells[J]. Cancer research, 2010, 70(6): 2445-2454
- [18] Fang Y, Wang J, Wang G, et al. Inactivation of p38 MAPK contributes to stem cell-like properties of non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26702-26717
- [19] Ryu J, Kang M, Lee M S, et al. Cross talk between the TM4SF5/focal adhesion kinase and the interleukin-6/STAT3 pathways promotes immune escape of human liver cancer cells [J]. Molecular and cellular biology, 2014, 34(16): 2946-2960
- [20] Hsu H H, Kuo W W, Day C H, et al. Taiwanin E inhibits cell migration in human LoVo colon cancer cells by suppressing MMP-2/9 expression via p38 MAPK pathway[J]. Environmental toxicology, 2017, 32(8): 2021-2031