

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.013

白藜芦醇通过下调 MEK/ERK/c-Jun 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的肺癌细胞增殖 *

秦萌萌 高莹[△] 李昕玲 宋迪 王琳琳

(中国人民解放军北部战区总医院呼吸与危重症医学科 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的:探讨白藜芦醇(Res)是否通过下调 ERK 激酶/胞外信号调节激酶/原癌基因(MEK/ERK/c-Jun)信号通路抑制小剂量过氧化氢(H₂O₂)诱导肺癌细胞增殖。**方法:**采用 MTS 实验检测小剂量 20 μM H₂O₂ 以及分别加入 MEK 阻断剂 U0126 和 Res 后 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响,采用 Western Blot 检测 H₂O₂ 对 ERK1/2 和 Akt 蛋白磷酸化水平以及加入 Res 后 H₂O₂ 对 MEK、ERK1/2 和 c-Jun 蛋白磷酸化水平的影响。**结果:**小剂量 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 具有促增殖作用,H₂O₂ 通过活化 ERK1/2 和 Akt 蛋白的磷酸化水平促进肺癌细胞 NCI-H1395 增殖,加入 MEK 阻断剂 U0126 后 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 增殖作用降低($P<0.05$)。Res 可抑制 H₂O₂ 诱导的肺癌细胞 NCI-H1395 增殖,加入 Res 后,H₂O₂ 引起的 MEK、ERK1/2 和 c-Jun 蛋白磷酸化水平均降低($P<0.05$)。**结论:**小剂量 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 具有促增殖作用,Res 通过抑制 MEK/ERK/c-Jun 信号通路来抑制 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 的促增殖作用,其具体机制还需进一步研究。

关键词:白藜芦醇;过氧化氢;肺癌;细胞增殖;MEK/ERK/c-Jun;信号通路

中图分类号:R-33;R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)03-465-05

Resveratrol Inhibits H₂O₂-induced Proliferation of Lung Cancer Cells by Down-regulating MEK/ERK/c-Jun Signal Pathway*

QIN Meng-meng, GAO Ying[△], LI Xin-ling, SONG Di, WANG Lin-lin

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Northern Theater Command of PLA, Shenyang, Liaoning, 110016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate whether resveratrol (Res) can inhibit low-dose hydrogen peroxide (H₂O₂) induced proliferation of lung cancer cells by down regulating the ERK kinase/extracellular signal regulated kinase/proto oncogene (MEK/ERK/c-Jun) signal pathway. **Methods:** The effect of H₂O₂ on the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395 with low-dose 20 μM H₂O₂ and after adding MEK blocking agent U0126 and Res were detected by MTS assay. The effect of H₂O₂ on the phosphorylation of ERK1/2 and Akt protein and the effect of H₂O₂ on the phosphorylation of MEK, ERK1/2 and c-Jun after adding Res were detected by Western Blot. **Results:** Low-dose H₂O₂ could promote the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395, and H₂O₂ promoted the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395 by activating the phosphorylation of ERK1/2 and Akt protein. After adding MEK inhibitor U0126, the effect of H₂O₂ on the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395 was decreased ($P<0.05$). Res could inhibit H₂O₂ induced proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395. After adding Res, the effects of H₂O₂ on the phosphorylation of MEK, ERK1/2 and c-Jun protein were decreased ($P<0.05$). **Conclusions:** Low-dose H₂O₂ can promote the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395, and Res can inhibit H₂O₂ induced the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395 by inhibiting MEK/ERK/c-Jun signaling pathway, but the specific mechanism still needs further study.

Key words: Resveratrol; H₂O₂; Lung cancer; Cell proliferation; MEK/ERK/c-Jun; Signaling pathway

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

Article ID: 1673-6273(2020)03-465-05

前言

肺癌是一种死亡率非常高的癌症,虽然用化疗的方法治疗肺癌会引起机体的抗药性,同时引起二次肿瘤的发生,但是化疗方法仍然是人们倾向的治疗方法^[1-3]。活性氧(Reactive oxy-

gen species, ROS)被认为是毒性分子,可以对生物大分子造成氧化损伤,是一种致癌物质^[4-6]。低剂量的 ROS 尤其是过氧化氢(H₂O₂)和氧离子(O₂⁻)可以促进肿瘤细胞生长,相反,高剂量的 ROS 可以抑制氧应激反应,同时抑制细胞增殖,引起细胞发生凋亡现象^[7-9]。而这一过程是由 ROS 敏感的有丝分裂原激活蛋

* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划项目(201602812)

作者简介:秦萌萌(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: meng2012vip@sohu.com

[△] 通讯作者:高莹(1981-),女,硕士,副主任医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: doctorgao123@sina.com

(收稿日期:2019-04-24 接受日期:2019-05-18)

白激酶 (Mitogen activated protein kinases, MAPKs) 所调节, MAPKs 蛋白家族主要作用是通过促进磷酸化信号通路来抑制细胞增殖与凋亡过程中转录因子的激活^[10,11]。白藜芦醇 (Resveratrol, Res) 是当前研究最多的多酚物质, 其具有促进氧化反应和抗氧化反应试剂的作用^[12-14]。研究发现 Res 通过氧化作用可以产生 ROS, 尤其是在存在高剂量过渡金属的情况下, Res 可以通过氧化还原通路抑制肿瘤细胞的增殖^[15]。然而, 目前有关 Res 的报道仍然存在争议。本研究通过探讨 Res 是否可以通过抑制 MEK1/2 介导的 ERK1/2 磷酸化而抑制 H₂O₂ 促肺癌细胞增殖的作用, 以期为肺癌的治疗提供依据, 结果报道如下。

1 材料

1.1 主要试剂

p-c-Jun(Ser63)抗体, p-ERK1/2 抗体, ERK1/2 抗体, p-MEK 抗体, GAPDH 一抗, 兔抗鼠二抗抗体 (Abcam, USA, ab7628) U0126, MTS assay kit (Madison, WI), 蛋白提取试剂盒 (Thermo Scientific, USA), 血清 (Gibco, USA), DAB 试剂盒 (碧云天, 中国), BrdU 细胞增殖检测试剂盒 (艾美捷, USA), MTS 细胞增殖试剂盒 (艾美捷, USA)。

1.2 细胞

人肺癌细胞 NCI-H1395 采用 1640 培养液 (10%胎牛血清 +1%抗生素) 进行培养, 培养条件: 相对湿度 95%, 5% 二氧化碳 (Carbon dioxide, CO₂), 37℃ 培养箱。

1.3 MTS 实验

肺癌细胞 NCI-H1395 5×10³ 接种于 96 孔板, 贴壁培养 24 h, 加入无血清的 1640 培养液饥饿 12 h, 后分别加入: ① 0、10、20、50 和 100 μM H₂O₂; ② 20 μM H₂O₂, 500 nM Res 和 20 μM H₂O₂+500 nM Res; ③ 20 μM H₂O₂, 200 nM U0126, 20 μM H₂O₂+200 nM U0126 继续培养 24 h 和 48 h, 弃掉培养液加入无血清的 1640 培养液 100 μL/孔, 避光加入 20 μL MTS, 96 孔板放入 CO₂ 培养箱中培养 3 h 后, 取出 96 孔板, 吸光度 (optical density, OD) 值参照酶标仪 (Synergy H1, Bio Tek) 490 nm 读取。细胞增殖效率 = (实验孔 OD 值 - 对照孔 OD 值) / 对照孔 OD 值的比值 × 100%。

1.4 BrdU 细胞增殖检测

将肺癌细胞 NCI-H1395 以 1000 g/10 min 的速率消化离心, 每个 1.5 EP 管中加入洗涤液 (500 μL), 离心洗涤 2 次 (1000 × g/10 min), 调整细胞数在 10⁵/管。随后向 1.5 EP 管中加入固

定液 (500 μL) 重悬细胞, 并使温度保持在 4℃, 静置一夜后向 1.5 EP 管中加入洗涤液 (500 μL), 离心洗涤 2 次 (1000 × g/10 min)。1.5 EP 管中加入通透液 (500 μL), 孵育 2 min, 温度保持在 0℃, 然后向 1.5 EP 管中加入洗涤液 (500 μL), 离心洗涤 2 次 (1000 × g/10 min)。加入 DNA 变性工作液 (300 μL), 温度保持在 37℃, 持续反应 30 min, 然后再加入洗涤液 (500 μL), 离心洗涤 2 次 (1000 × g/10 min)。以染色缓冲液 (195 μL) 重悬细胞后加入 5 μL (0.125 μg) FITC-BrdU 抗体, 避光, 温度保持在 4℃, 孵育 30 min。所有步骤结束后, 在荧光显微镜下观察细胞增殖情况。

1.5 Western Blot

肺癌细胞 NCI-H1395 1×10⁵ 接种于 6 孔板中, 待细胞贴壁 24 h 时, 加入 20 μM H₂O₂ 分别培养 5 min、15 min、30 min 和 60 min 时用蛋白提取试剂盒提取蛋白; 20 μM H₂O₂+500 nM Res 分别培养 5 min、10 min、15 min、30 min 和 60 min 时提取蛋白。上述蛋白的水平采用 BCA 法进行测定, 每孔总蛋白起始量为 40 μg, 上完样后以 80V 电压进行 12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离转膜, 时间为 90 min, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 采用 TBST 洗膜 5 次, 每次 5 min。分别用如下一抗 p-ERK1/2 (1:500)、p-Akt (1:1000)、p-MEK1/2 (1:1000)、ERK1/2 (1:500)、p-c-Jun (1:500) 和 GAPDH (1:5000) 静置一夜, 温度保持在 4℃, 采用 TBST 洗膜 5 次, 每次 5 min。分别用鼠抗兔二抗 (稀释比例为 1:1000) 摇床反应 1 h, 温度保持在 37℃, TBST 洗膜 5 min/次, 洗 5 次。以上步骤完成后, 对样本进行显色 (ECL 试剂盒), 随后采用凝胶成像分析系统 (中国, Tanon 5200) 拍照, 并将照片传至 Lab-Works 4.6 软件进行分析。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行资料分析。观测资料主要是计量资料, 均通过正态性检验, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析或成组 t 检验, 检验标准设置为 α=0.05。

2 结果

2.1 小剂量 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响

各剂量整体差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。加入 10、20、50 和 100 μM H₂O₂ 后肺癌细胞 NCI-H1395 的增殖作用出现先增加后降低的趋势 ($P < 0.05$), 如表 1 所示。BrdU 参入实验, 表明 20 μM H₂O₂ 作用肺癌细胞 NCI-H1395 后细胞的荧光强度增强, 细胞增殖作用增加。

表 1 小剂量 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of low dose of H₂O₂ on the proliferation of lung cancer cell line NCI-H1395 ($\bar{x} \pm s$)

H ₂ O ₂ doses	n	Proliferation level of NCI-H1395
0 μM	5	1.00 ± 0.01
10 μM	5	1.42 ± 0.12 ^a
20 μM	5	1.86 ± 0.06 ^{ab}
50 μM	5	1.64 ± 0.04 ^{abc}
100 μM	5	1.30 ± 0.04 ^{abcd}
F		127.033
P		0.000

Note: compared with 0 μM, ^a $P < 0.05$, compared with 10 μM, ^b $P < 0.05$, compared with 20 μM, ^c $P < 0.05$, compared with 50 μM, ^d $P < 0.05$.

2.2 H₂O₂ 对肺癌细胞 NCI-H1395 中 p-ERK1/2 和 p-Akt 蛋白水平的影响

与 0 μM H₂O₂ 相比, 加入 20 μM H₂O₂ 5min 时 p-ERK1/2 的蛋白水平表达降低, 15 min 时 p-ERK1/2 的蛋白水平表达增

加($P<0.05$), 加入 20 μM H₂O₂ 5 min 和 15 min 时 p-Akt 蛋白水平表达均增加 ($P<0.05$), 而 30 min、60 min 时 p-ERK1/2、p-Akt 的蛋白水平与 0 μMH₂O₂ 相比差异无统计学意义($P>0.05$)。如表 2 所示。

表 2 H₂O₂ 对 p-ERK1/2 和 p-Akt 蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effect of H₂O₂ on p-ERK1/2 and p-Akt protein levels($\bar{x} \pm s$)

Groups	Protein levels of p-ERK1/2				Protein levels of p-Akt			
	5 min	15 min	30 min	60 min	5 min	15 min	30 min	60 min
0 μMH ₂ O ₂ (n=5)		5.30± 0.75				6.22± 0.93		
20 μMH ₂ O ₂ (n=5)	1.76± 0.29	8.06± 1.22	5.72± 1.15	4.70± 0.87	7.34± 0.95	8.23± 1.45	6.83± 1.06	6.06± 0.95
t	10.029	5.474	0.859	1.389	2.233	3.339	1.170	0.319
P	0.000	0.000	0.406	0.188	0.044	0.005	0.263	0.755

2.3 检测 MEK 阻断剂 U0126 对 H₂O₂ 诱导肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响

加入 MEK 阻断剂时两个时点的观测结果差异有统计学意义($P<0.05$)。20 μM H₂O₂ 作用肺癌细胞 NCI-H1395 24 h 和

48 h 时细胞增殖能力增强, 而加入 MEK 阻断剂 U0126 后, 相比于 20 μMH₂O₂, 24 h 和 48 h 时细胞增殖能力分别大幅降低 ($P<0.05$)。如表 3 所示。

表 3 MEK 阻断剂 U0126 对 H₂O₂ 诱导肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Effect of MEK blocker U0126 on proliferation of human lung cancer cell line NCI-H1395 induced by H₂O₂($\bar{x} \pm s$)

H ₂ O ₂ doses/blocker	n	Proliferation level of NCI-H1395	
		24 h	48 h
0 μMH ₂ O ₂	5	0.11± 0.05	0.18± 0.05
20 μMH ₂ O ₂	5	0.19± 0.02 ^a	0.35± 0.02 ^a
U0126	5	0.09± 0.03 ^b	0.26± 0.01 ^{ab}
20 μMH ₂ O ₂ +U0126	5	0.11± 0.01 ^b	0.18± 0.01 ^{bc}
F		10.155	42.739
P		0.001	0.000

Note: compared with 0 μMH₂O₂, ^a $P<0.05$, compared with 20 μMH₂O₂, ^b $P<0.05$, compared with U0126, ^c $P<0.05$.

2.4 检测 Res 对 H₂O₂ 诱导肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响

各剂量整体差异有统计学意义($P<0.05$)。与 0 μMH₂O₂ 相比, 20 μM H₂O₂ 作用肺癌细胞 NCI-H1395 后细胞增殖能力增

强; Res 本身对肺癌细胞 NCI-H1395 不具有促增殖作用, 而相比于 20 μMH₂O₂, Res 可抑制 H₂O₂ 诱导的肺癌细胞 NCI-H1395 增殖, 细胞的增殖能力明显降低($P<0.05$)。如表 4 所示。

表 4 Res 对 H₂O₂ 诱导肺癌细胞 NCI-H1395 增殖的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Effect of Res on proliferation of NCI-H1395 lung cancer cells induced by H₂O₂($\bar{x} \pm s$)

H ₂ O ₂ doses/blocker	n	Proliferation rate of NCI-H1395(%)
0 μMH ₂ O ₂	5	14.01± 1.19
20 μMH ₂ O ₂	5	53.37± 2.32 ^a
Res	5	15.00± 2.22 ^b
20 μMH ₂ O ₂ +Res	5	31.50± 2.04 ^{abc}
F		427.582
P		0.000

Note: compared with 0 μM H₂O₂, ^a $P<0.05$, compared with 20 μMH₂O₂, ^b $P<0.05$, compared with Res, ^c $P<0.05$.

2.5 Western Blot 检测加入 Res 后 H₂O₂ 对 p-MEK 和 p-ERK1/2 蛋白水平的影响

20 μM H₂O₂ 作用于肺癌细胞 NCI-H1395 在 5 min、10 min、15 min 和 30 min 时 p-MEK 和 p-ERK1/2 蛋白水平均增加

($P<0.05$), 相比于 20 μM H₂O₂, 加入 Res 后, p-MEK 的蛋白水平无明显变化($P>0.05$), 而 p-ERK1/2 蛋白水平则降低($P<0.05$), 如表 5 所示。

表 5 Western Blot 检测加入 Res 后 H₂O₂ 对 p-MEK 和 p-ERK1/2 蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Western Blot assay for the effects of H₂O₂ on p-MEK and p-ERK1/2 protein levels after adding Res($\bar{x} \pm s$)

H ₂ O ₂ doses/blocker	n	Protein levels of p-ERK1/2				Protein levels of p-MEK			
		5 min	10 min	15 min	30 min	5 min	10 min	15 min	30 min
0 μM H ₂ O ₂	5	1.00± 0.01	-	-	-	0.90± 0.02	-	-	-
20 μM H ₂ O ₂	5	1.76± 0.29 ^{ab}	8.06± 1.22	5.72± 1.15	5.70± 1.10	1.01± 0.04 ^a	0.99± 0.02	0.98± 0.01	1.01± 0.02
Res	5	0.30± 0.04 ^a	-	-	-	1.00± 0.01	-	-	-
20 μM H ₂ O ₂ +Res	5	0.68± 0.11 ^{abc}	0.29± 0.11	0.85± 0.18	0.35± 0.08	1.00± 0.03	0.98± 0.03	1.00± 0.03	0.99± 0.01
F/t		79.834	14.184	9.355	10.847	6.320	0.620	1.414	2.000
P		0.000	0.000	0.001	0.000	0.013	0.552	0.195	0.081

Note: compared with 0 μM H₂O₂, ^a $P<0.05$, compared with Res, ^b $P<0.05$, compared with 20 μM H₂O₂, ^c $P<0.05$.

2.6 Western Blot 检测加入 Res 后 H₂O₂ 对 p-c-Jun 蛋白水平的影响

加入 20 μM H₂O₂ 后 p-c-Jun 蛋白水平表达增加, 而与 20 μM

H₂O₂ 相比, 加入 Res 后可以抑制 H₂O₂ 诱导的 c-Jun 蛋白的磷酸化水平($P<0.05$)。如表 6 所示。

表 6 Western Blot 检测加入 Res 后 H₂O₂ 对 p-c-Jun 蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Western Blot assay for the effect of H₂O₂ on p-c-Jun protein level after adding Res($\bar{x} \pm s$)

H ₂ O ₂ doses/blocker	n	Protein levels of p-c-Jun	
		30 min	60 min
0 μM H ₂ O ₂	5	1.00± 0.00	-
20 μM H ₂ O ₂	5	3.01± 0.54 ^a	1.14± 0.36
Res	5	0.16± 0.04 ^{ab}	-
20 μM H ₂ O ₂ +Res	5	0.14± 0.04 ^{ab}	0.13± 0.03
F/t		124.361	6.252
P		0.000	0.003

Note: compared with 0 μM H₂O₂, ^a $P<0.05$, compared with 20 μM H₂O₂, ^b $P<0.05$.

3 讨论

了解特定癌细胞的增殖对于非转移细胞抗癌治疗具有十分重要的意义。细胞中大量的配体与受体之间的相互作用可导致 H₂O₂ 的产生, H₂O₂ 的管理被大量用于模仿受体所介导的细胞通路中氧化反应步骤, 例如上皮生长因子受体(EGF-R)^[16,17]。有些研究者模拟了 H₂O₂ 在 NCI-H1395 细胞中, 或者其他细胞模型中促进细胞存活和无限增殖过程中的转导途径^[18,19]。本研究主要探讨了在 NCI-H1395 细胞增殖过程中 H₂O₂ 所激活的信号通路, 同时本研究分析了低剂量的 Res 是否具有抗增殖的能力。有报道显示, 通过实验发现 NCI-H1395 细胞的增殖主要是通过 ERK1/2 信号通路发挥作用^[20]。Res 通过抑制 ERK1/2 的磷酸化从而使 c-Jun 的活性从最高活性不可逆转的降低到基础状态之下, 从而证明 MEK 和 ERK1/2 之间的交叉联系是由 H₂O₂ 所促进的 NCI-H1395 细胞增殖过程中的重要检查点。同时

EGF-R 可以传递 H₂O₂ 的刺激效应。但是对于 NCI-H1395 细胞中 H₂O₂ 是否介导 EGF-R 的磷酸化还需进一步去证明。

尽管大量的实验证明, Res 可以有效的清除 ROS 等物质^[21-23], 但是本研究发现这类多酚物质并不能抵消 NCI-H1395 细胞中 H₂O₂ 所介导的氧化爆发效应。有些学者认为, Res 主要是通过抗氧化反应来干扰 ROS 所介导的 ERK1/2 磷酸化, 或者是通过直接抑制 MEK 的活性^[24-26]。本研究发现, 加入 H₂O₂ 孵育细胞之后, 细胞中 MEK 持续活化, 而研究结果也证明再加入 Res 可定点抑制 ERK1/2 信号通路中 MEK 的磷酸化活性。这个结果与 Cao L 等的实验结果相反, Cao L 等人发现 Res 通过抑制 MEK1 的上游来阻碍 ERK1/2 信号通路^[27]。这种分歧可能是由于 Cao L 等人采用了更高剂量的 Res (25~100 mM), 这种高剂量的 Res 可能会影响其他磷酸化步骤, 例如 Raf1-MEK。值得注意的是本研究发现在基础水平的前提下, Res 也可以抑制 ERK1/2, 这进一步证明了 Res 是直接作用在 MEK, 同时,

Res 对 c-Jun 活性的影响也表明 MEK-ERK1/2 在 NCI-H1395 细胞增殖中的作用。U0126 和 Res 分别再加入细胞中 48h 后出现抑制效果,而且 Res 的抑制效果更加明显,因此根据本研究结果可以推测 MEK-ERK1/2-c-Jun 信号通路在 H_2O_2 存在的条件下对 NCI-H1395 细胞增殖具有重要作用。Res 的抗肿瘤作用机制可能与作用于细胞周期蛋白及其依赖性激酶、诱导过氧化氢酶和环氧化酶活性、影响 P53、bcl-2 家族、通过 Fas/FasL 信号途径、上调 p21Cip1/WAF1、下调 Survivin、影响线粒体功能以及激活 caspases 等多个环节有关,这说明 Res 在肿瘤治疗中具有潜在应用价值^[28]。本研究发现低剂量 Res 具有抗增殖的效果。实际上,已经有很多研究者报道高剂量的 Res 可以通过抑制 ERK1/2 来抑制细胞增殖^[29,30]。对于像 Res 这种多酚类物质在进入肠道后的生物学功能现在仍然被人们争论。分析原因在于 Res 进入肠道之后,它的生物学性质会发生变化,因此还需有待进一步研究进行验证。

综上所述,小剂量的 H_2O_2 可以促进肺癌细胞增殖,而 Res 可以通过下调 MEK-ERK1/2-c-Jun 信号通路来抑制 H_2O_2 对肺癌细胞的促增殖作用,从而起到抗癌细胞增殖的效果,但其具体机制还有待通过更多实验进一步研究加以验证。

参考文献(References)

- [1] 赖红锦,林锋,陈楠,等.肺癌干细胞作为靶点的肺癌治疗策略研究进展[J].中国肺癌杂志,2018,21(1): 57-62
- [2] Ueda N, Fujita K, Okuno Y, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia after chemotherapy in extensive disease-small cell?lung cancer[J]. Clin Case Rep, 2018, 7(1): 100-103
- [3] Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(5): 610-619
- [4] Qiu M, Zhang S, Ke L, et al. JS-K enhances chemosensitivity of prostate cancer cells to Taxol via reactive oxygen species activation[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 757-764
- [5] Zou Z, Chang H, Li H, et al. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy [J]. Apoptosis, 2017, 22(11): 1321-1335
- [6] 赵立双,魏中秋,杨方,等.活性氧在转化生长因子- β 1 促肺成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用 [J].中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(1): 15-19
- [7] 王立英,苏海燕,王璇,等.荧光分析活性氧在血管紧张素 II 诱导心肌成纤维细胞增殖中的作用 [J].分析化学, 2015, 43(12): 1870-1875
- [8] Lee SH, Park MJ, Choi SI, et al. Reactive oxygen species modulator 1 (Romo1) as a novel diagnostic marker for lung cancer-related malignant effusion[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(4): e5975
- [9] 黎莉莉,董芳蕊,臧诗蕾,等.活性氧对肿瘤双向调节作用的研究进展[J].中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1993-1996
- [10] 熊珊珊,石英英,石汉平,等.活性氧与肿瘤研究进展[J].中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(13): 1045-1048
- [11] Hu S, Wu G, Zheng J, et al. Astrocytic thrombin-evoked VEGF release is dependent on p44/42 MAPKs and PAR1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 509(2): 585-589
- [12] Dembic M, Andersen HS, Bastin J, et al. Next generation sequencing of RNA reveals novel targets of resveratrol with possible implications for Canavan disease[J]. Mol Genet Metab, 2019, 126(1): 64-76
- [13] Takashina M, Inoue S, Tomihara K, et al. Different effect of resveratrol to induction of apoptosis depending on the type of human cancer cells[J]. Int J Oncol, 2017, 50(3): 787-797
- [14] 高璐,姜海涛,史航宇,等.白藜芦醇减轻神经元氧化应激损伤的作用机制研究[J].现代生物医学进展, 2015, 15(26): 5001-5005
- [15] Ma J, Xue M, Zhang S, et al. Resveratrol inhibits the growth of tumor cells under chronic stress via the ADRB-2-HIF-1 α axis[J]. Oncol Rep, 2019, 41(2): 1051-1058
- [16] Hara-Chikuma M, Watanabe S, Satooka H. Involvement of aquaporin-3 in epidermal growth factor receptor signaling via hydrogen peroxide transport in cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 471(4): 603-609
- [17] 安丽凤,鲁光宝,刘海洲,等.蒙本内酯对 H_2O_2 诱导的 B16 黑色素瘤细胞氧化损伤的保护作用 [J].现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2032-2036
- [18] Park WH. MAPK inhibitors, particularly the JNK inhibitor, increase cell death effects in H_2O_2 -treated lung cancer cells via increased superoxide anion and glutathione depletion[J]. Oncol Rep, 2018, 39(2): 860-870
- [19] 张四洋,李春艳,高建,等.应用 Ca^{2+} 荧光探针 fluo-3 和 fluo-4 测定 H_2O_2 诱导的 A549 细胞凋亡过程中的 $[Ca^{2+}]_i$ 变化[J].中国肺癌杂志, 2014, 17(3): 197-202
- [20] 韩国芳,冀林华,冯婷婷,等. ERK1/2 信号通路阻断剂 PD98059 对慢性高原病患者骨髓有核红细胞中 Ras、BRaf、MEK、ERK1/2 表达的影响[J].中国实验血液学杂志, 2017, 25(5): 1571-1575
- [21] Whitehouse S, Chen PL, Greenshields AL, et al. Resveratrol, piperine and apigenin differ in their NADPH-oxidase inhibitory and reactive oxygen species-scavenging properties [J]. Phytomedicine, 2016, 23(12): 1494-1503
- [22] 孙杰,孙文佳,陈北冬,等.白藜芦醇降低 ox-LDL 诱导血小板 ROS 产生和 PECAM-1 表达的分子机制研究 [J].中国药理学通报, 2015, 31(11): 1608-1613, 1614
- [23] 董锦蕾,张闪闪,王晓琴,等.霜霉菌诱导葡萄叶中白藜芦醇积累的氧化还原调控规律研究 [J].石河子大学学报(自然科学版), 2017, 35(4): 486-492
- [24] 胡沅,庄晓东,周莹,等.白藜芦醇对过氧化氢诱导人动脉平滑肌细胞的影响及其机制[J].广州医学院学报, 2013, 41(4): 1-4
- [25] Chen X, Hu X, Li Y, et al. Resveratrol inhibits Erk1/2-mediated adhesion of cancer cells via activating PP2A-PTEN signaling network [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2822-2836
- [26] 胡晓青,刘颖,卿勇,等.白藜芦醇诱导 DT40 细胞 DNA 损伤的机制研究[J].华西药理学杂志, 2018, 33(1): 31-33
- [27] Cao L, Chen X, Xiao X, et al. Resveratrol inhibits hyperglycemia-driven ROS-induced invasion and migration of pancreatic cancer cells via suppression of the ERK and p38 MAPK signaling pathways [J]. Int J Oncol, 2016, 49(2): 735-743
- [28] Kato A, Naiki-Ito A, Nakazawa T, et al. Chemopreventive effect of resveratrol and apocynin on pancreatic carcinogenesis via modulation of nuclear phosphorylated GSK3 β and ERK1/2[J]. Oncotarget, 2015, 6(40): 42963-42975
- [29] Liu C, Zhang R, Sun C, et al. Resveratrol prevents cadmium activation of Erk1/2 and JNK pathways from neuronal cell death via protein phosphatases 2A and 5[J]. J Neurochem, 2015, 135(3): 466-478
- [30] 孙传名,方文秀,周荣生,等.白藜芦醇在体外通过自噬作用抑制宫颈癌细胞增殖的研究 [J].安徽医科大学学报, 2018, 53(5): 664-667, 675