

隐丹参酮抗肺腺癌作用的研究

杨兴辉 王海兵

【摘要】目的 探讨隐丹参酮(CPT)对人肺腺癌细胞株 A549 和 PC-9 诱导凋亡的作用及其可能机制。**方法** 不同浓度的 CPT 分别作用 A549 和 PC-9 细胞 24 和 48h, CCK-8 法检测细胞存活率, Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测细胞凋亡, JC-1 染色流式细胞术检测线粒体膜电位的变化, Western blot 法检测凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)和信号转导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路相关蛋白磷酸化 STAT3(p-STAT3)蛋白的表达水平。**结果** CPT 能够抑制 A549 和 PC-9 细胞的增殖, 且呈剂量和时间依赖性。CPT 作用于 A549 和 PC-9 细胞 24h 后, 细胞凋亡率随 CPT 浓度增加呈增长趋势, 而线粒体膜电位降低。CPT 作用于 A549 和 PC-9 细胞后 cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 蛋白表达水平增加, p-STAT3 蛋白表达水平下降。**结论** CPT 对人肺腺癌细胞 A549 和 PC-9 有显著的增殖抑制作用和诱导凋亡效应, 线粒体凋亡途径和 STAT3 信号通路可能参与了这一过程。

【关键词】 隐丹参酮 细胞凋亡 STAT3 信号通路 A549 细胞 PC-9 细胞

Effect of cryptotanshinone on human lung adenocarcinoma cells YANG Xinghui, WANG Haibing. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

【Abstract】Objective To investigate the effect and related mechanism of cryptotanshinone (CPT) on human lung adenocarcinoma cells. **Methods** Human lung adenocarcinoma A549 and PC-9 cells were incubated with various concentrations of CPT for 24 and 48h, and cell viability was measured by CCK-8 assay. Cell apoptotic rate was detected by Annexin V-FITC/PI staining assay. Mitochondrial membrane potential (MMP) was evaluated by JC-1 staining assay. Levels of apoptosis related proteins and phosphorylation level of protein in key signaling pathways were examined by Western blot. **Results** CPT reduced the viability of A549 and PC-9 cells in a dose- and time-dependent manner. According to FCM analysis, the apoptotic rate increased with the increase of the concentration of CPT, and MMP also was decreased by CPT treatment. The protein expressions of cleaved Caspase-9, cleaved Caspase-3 and cleaved PARP were up-regulated, while the protein expression of p-STAT3 was down-regulated after CPT treatment. **Conclusion** CPT can inhibit the proliferation and induce apoptosis of human lung adenocarcinoma A549 and PC-9 cells, and mitochondrial apoptosis pathway and STAT3 signal pathway might be involved in the process.

【Key words】 Cryptotanshinone Apoptosis STAT3 signaling pathway A549 cell PC-9 cell

肺癌是世界范围内癌症死亡的首要原因, 我国肺癌死亡率也居各种恶性肿瘤死亡率的第一位^[1]。肺腺癌是肺癌中最主要的病理类型, 其发病率约占肺癌总数的 30%~40%^[2]。目前化疗仍是治疗肺腺癌的重要手段, 但是对任何一种化疗药物来讲, 均存在耐药性或抗药性以及毒性问题, 即使是以细胞信号转导分子为靶点的化疗新药也存在抗药性问题。在克服耐药性和毒性方面有不少研究者倾向于天然抗肿瘤药物的成分及其

衍生物。隐丹参酮(cryptotanshinone, CPT)是从唇形科植物丹参根部中提取的一个脂溶性二萜醌类化合物。研究表明 CPT 具有抗炎、抗血管生成、抗糖尿病和抗肿瘤的作用^[3-6]。体外实验证实 CPT 主要通过诱导肿瘤细胞的凋亡而发挥抗肿瘤作用, 如肝癌细胞 HepG2 和乳腺癌细胞 MCF7^[7]、黑色素瘤细胞 A375^[8]、卵巢癌细胞 A2780^[9]、慢性粒细胞白血病 K562^[10]等。然而关于 CPT 对人肺腺癌细胞的作用及其机制研究甚少。本实验采用人肺腺癌细胞株 A549 和 PC-9, 研究 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞增殖、凋亡的影响及信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路在其中的作用, 为 CPT 的开发应用提供实验依据。

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-1476

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81403143)

作者单位:310053 杭州, 浙江中医药大学第一临床医学院(杨兴辉);浙江中医药大学附属第一医院中心实验室(王海兵)

通信作者:王海兵, E-mail: whb2016@zcmu.edu.cn

1 材料和方法

1.1 试剂和仪器 RPMI 1640(批号:2017082301)和高糖 DMEM(批号:2017082302)细胞培养基购于杭州科易生物技术有限公司;0.25%胰蛋白酶(批号:1709120206)购于杭州吉诺生物医药技术有限公司;FBS(批号:1227693)购于美国 GIBCO 公司;BCA 蛋白定量试剂盒(批号:50510)购于北京康为世纪生物科技有限公司;CPT 粉剂(批号:S228530)购于美国 Selleck 公司,纯度>99%,溶于 DMSO 中,配制成 10mmol/L 的储存液,于-20℃保存,使用时稀释至所需浓度。CCK-8(批号:KL773)购于日本同仁化学研究所;Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(批号:2279795)、线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)(批号:5113741)和流式细胞仪(型号:FACS-Cantoll)购于美国 BD 公司;ECL 显色试剂盒(批号:15289A4)购于美国 MERCK 公司;实验用蛋白检测抗体均购于美国 CST 公司。CO₂ 培养箱(型号:3111)、生物安全柜(型号:1374)、低温高速离心机(型号:Legend Micro 17R)和多功能酶标仪(型号:Thermo Varioskan Flash)购于美国 Thermo 公司;倒置荧光显微镜(型号:IX71)购于日本 Olympus 公司;蛋白电泳仪和转膜仪(型号:Powerpac™ Basic)和凝胶显微成像系统(型号:ChemiDoc XRS System)购于美国 Bio-Rad 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 人肺腺癌细胞株 A549 和 PC-9 由本实验室保存,分别使用添加 10%FBS 的 RPMI 1640 和高糖 DMEM 培养基,置于 37℃、5%CO₂、饱和湿度条件下培养,每 3d 换液,取对数生长期细胞用于实验。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞存活率 收集对数生长期的 A549 和 PC-9 细胞分别接种于 96 孔板,每孔接种 50μl 细胞悬液,共 5 000 个细胞。培养 12h 后,对照组每孔加入含 DMSO 的培养基 50μl,加药组每孔加入含 CPT 的培养基 50μl,使 CPT 终浓度为 1、2.5、5、7.5、10、15 及 20μmol/L,且保证每孔 DMSO 含量均为 0.1%。每组设 3 个复孔。另设空白对照组,加入 100μl 培养基用于分析数据时去除背景。不同浓度的 CPT 分别作用 24 和 48h 后,每孔加入 CCK-8 试剂 10μl,继续培养 30min,用酶标仪测定在 450nm 处的吸光度(OD)值。根据 OD 值计算细胞存活率,细胞存活率=加药组平均值/对照组平均值×100%,利用 SPSS 16.0 统计软件,求出 CPT 对细胞 50%生长抑制浓度(IC₅₀)。

1.2.3 细胞形态学观察 收集对数生长期的 A549 和 PC-9 细胞分别接种于 6 孔板,每孔接种 1ml 细胞悬液,

共 2×10⁵ 个细胞。培养 12h 后,对照组每孔加入含 DMSO 的培养基 1ml,加药组每孔加入含 CPT 的培养基 1ml,使 CPT 终浓度为 15μmol/L,且保证每孔 DMSO 含量均为 0.1%。分别于 0 和 24h 用光学显微镜观察,在倒置荧光显微镜下照相。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测细胞凋亡率 根据 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒使用说明书进行操作。收集不同处理组细胞,调整待测细胞数为 1×10⁵ 个/ml,取 1ml 于 1 000r/min 离心 5min,弃上清液,用 PBS 漂洗 1 次后,加入 Annexin V binding buffer 500μl 混匀,制成单细胞悬液,再分别加入 Annexin V-FITC 和 PI 染色液各 5μl,轻柔混匀,室温下避光孵育 15min,1h 内上流式细胞仪检测。

1.2.5 JC-1 染色流式细胞术检测线粒体跨膜电位 根据 JC-1 使用说明书进行操作。收集不同处理组细胞,调整待测细胞数为 1×10⁶ 个/ml,取 1ml 于 1 000r/min 离心 5min,弃上清液,用 PBS 漂洗 1 次后,再加入 JC-1 溶液 500μl 混匀,37℃避光孵育 15min,1×Assay buffer 漂洗 2 次,加入 1×Assay buffer 500μl 混匀,制成单细胞悬液,上流式细胞仪检测。

1.2.6 凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)和 STAT3 信号通路相关蛋白磷酸化(p-STAT3)蛋白表达水平检测 采用 Western blot 法。收集不同处理组细胞,用冰预冷的 PBS 洗涤 2 次,根据细胞沉淀量加入适量 RIPA 细胞裂解液,冰上放置 30min,每隔 5min 振荡 1 次,4℃下 12 000r/min 离心 30min,收集上清液,按照 BCA 法测定蛋白含量。取各样品等量总蛋白 50μg,加入等体积的 2×上样缓冲液,振荡混匀,煮沸变性 5min,12 000r/min 离心 1min,取上清液,按预定顺序上样,在 10% SDS-PAGE 胶上进行电泳,以初始电压 60V 进行电泳,当蛋白 Marker 分开后换用 100V 电泳至胶下缘 1cm 以上结束。转膜条件为 250mA 恒流,转膜时间为 100min,使用 PVDF 膜,5%脱脂牛奶室温下封闭 2h,一抗 4℃孵育过夜,1×TBST 缓冲液洗膜 3 次,每次 5min,加入辣根过氧化物酶偶联的二抗(1:1 000),室温孵育 2h,弃二抗,1×TBST 缓冲液洗膜 3 次,每次 5min,膜上滴加底物发光的 ECL 显影液,孵育后用 ChemiDoc XRS 化学发光成像系统进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。每个实验均重复 3 次。

2 结果

2.1 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞存活率的影响 CCK-8 法检测结果显示 CPT 可强烈抑制 A549 和 PC-9 细胞的增殖,该作用呈浓度和时间依赖性,见图 1。A549 细胞 24 和 48h 的 IC_{50} 值分别为 8.915(95%CI:5.333~11.799) 和 6.625(95%CI:4.337~8.478) $\mu\text{mol/L}$, PC-9 细胞 24 和 48h 的 IC_{50} 值分别为 6.995(95%CI:4.815~8.794) 和 3.836(95%CI:2.015~5.246) $\mu\text{mol/L}$ 。在 A549 细胞中,2.5、5、7.5、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$ 的 CPT 作用 24h 的细胞存活率与对照组(0 $\mu\text{mol/L}$)比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);不同浓度的 CPT 作用 48h 的细胞存活率与对照组(0 $\mu\text{mol/L}$)比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 1a。在 PC-9 细胞中,不同浓度的 CPT 作用 24 和 48h 的细胞存活率与对照组(0 $\mu\text{mol/L}$)比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 1b。不同细胞株对 CPT 的敏感性存在显著差异,A549 细胞的存活率高于 PC-9 细胞,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞形态的影响 15 $\mu\text{mol/L}$ CPT 作用于 A549 和 PC-9 细胞 24h 后,细胞出现明显的凋亡现象:数量明显减少,胞体变圆、缩小。

2.3 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞凋亡的影响 与对照组比较,CPT 作用 24h 对 A549 和 PC-9 细胞均有显著的诱导凋亡作用。在 A549 细胞中,7.5、10 和 15 $\mu\text{mol/L}$ CPT 组的细胞凋亡率分别为 $(14.04 \pm 0.16)\%$ 、 $(35.43 \pm 0.40)\%$ 和 $(41.50 \pm 0.57)\%$,明显高于对照组的 $(6.84 \pm 0.20)\%$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);在 PC-9 细

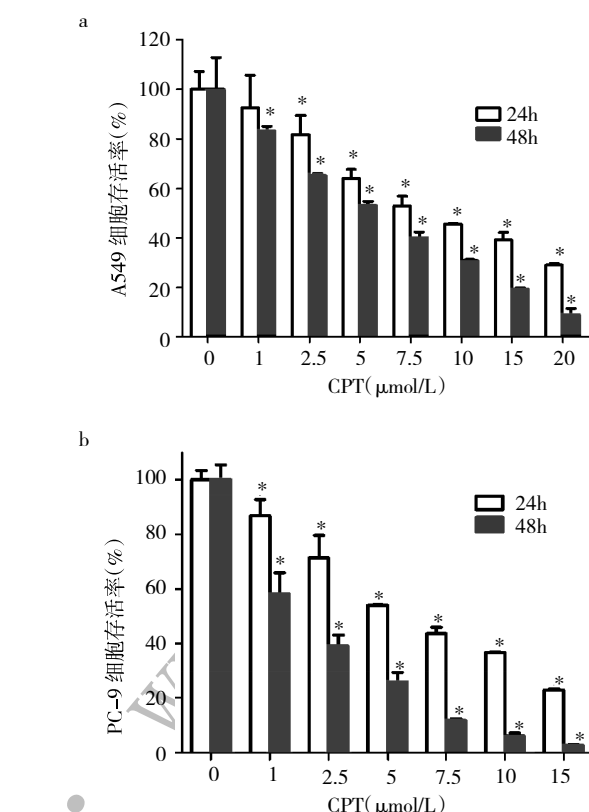


图 1 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞存活率的影响(a:CPT 对 A549 细胞存活率的影响;b:CPT 对 PC-9 细胞存活率的影响;与对照组比较,* $P < 0.05$)

胞中,7.5、10 和 15 $\mu\text{mol/L}$ CPT 组的细胞凋亡率分别为 $(16.07 \pm 0.22)\%$ 、 $(22.09 \pm 0.18)\%$ 和 $(30.61 \pm 0.67)\%$,明显高于对照组的 $(5.08 \pm 0.17)\%$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 2。

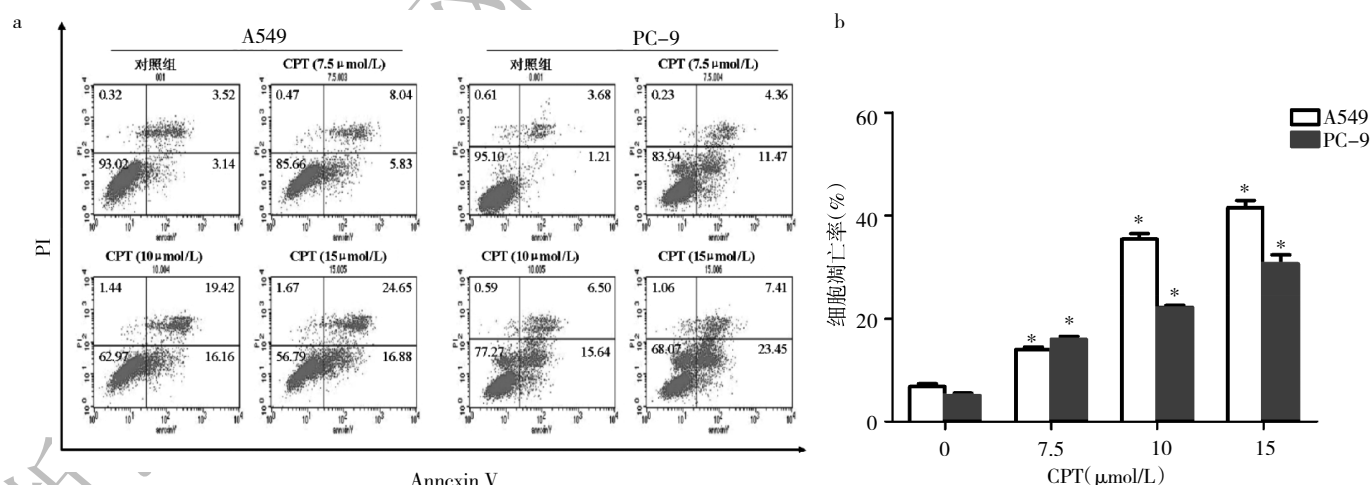


图 2 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞凋亡的影响(a:各组细胞凋亡流式细胞图;b:各组细胞凋亡率;与对照组比较,* $P < 0.05$)

2.4 CPT 对 A549 和 PC-9 细胞线粒体跨膜电位的影响 与对照组比较,CPT 均能降低 A549 和 PC-9 细胞的线粒体跨膜电位。15 $\mu\text{mol/L}$ CPT 作用于 A549 和 PC-9 细

胞 24h 后,线粒体跨膜电位分别为 $(54.56 \pm 0.51)\%$ 和 $(32.25 \pm 0.42)\%$,分别低于对照组的 $(84.42 \pm 0.56)\%$ 和 $(92.52 \pm 0.56)\%$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 3。

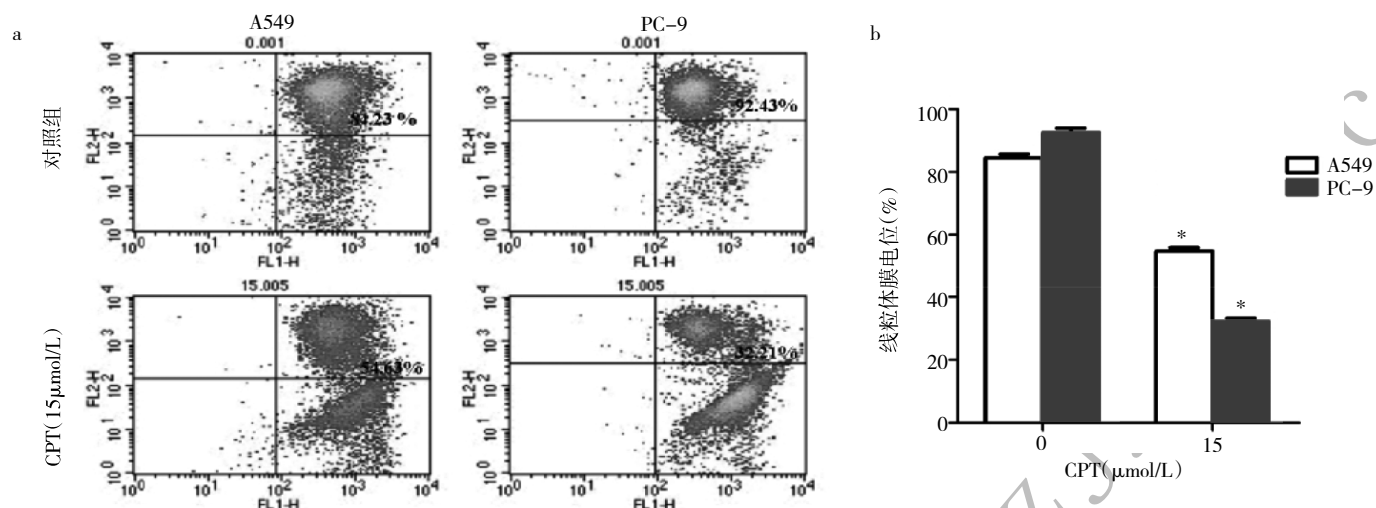


图3 CPT对A549和PC-9细胞线粒体膜电位的影响(a:各组细胞线粒体膜电位流式细胞图;b:各组细胞线粒体膜电位;与对照组比较, $P < 0.05$)

2.5 CPT对A549和PC-9细胞中Caspase凋亡通路的影响 7.5 μmol/L CPT作用于A549和PC-9细胞24h后,可观察到cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3和cleaved PARP蛋白的表达。同时随着CPT浓度的增加,

2株细胞中cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3和cleaved PARP蛋白表达水平明显增加,与对照组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明此时细胞中Caspase凋亡通路已被激活,见图4。

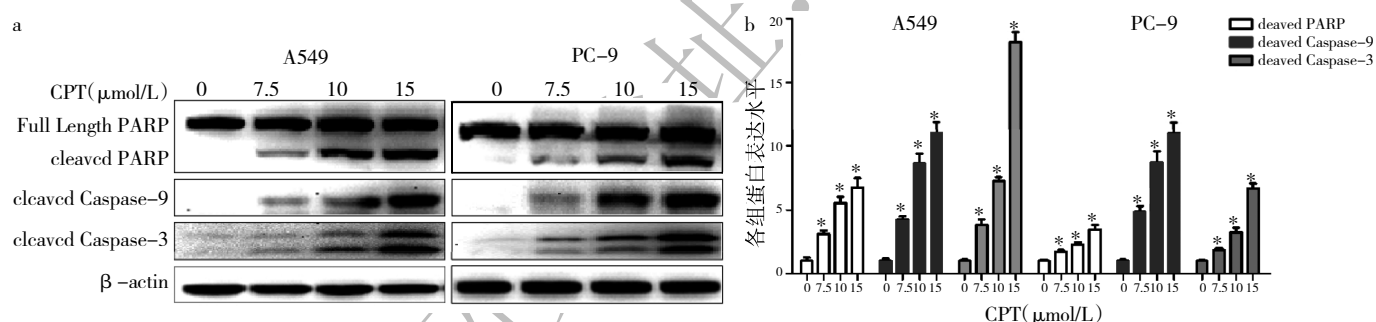


图4 CPT对A549和PC-9细胞Caspase凋亡通路的影响(a:各组细胞cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3和cleaved PARP蛋白表达电泳图;b:各组细胞cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3和cleaved PARP蛋白表达水平;与对照组比较, $P < 0.05$)

2.6 CPT对A549和PC-9细胞中STAT3通路的影响 经不同浓度的CPT处理24h后,A549和PC-9细胞中p-STAT3蛋白表达水平下降,且在PC-9细胞中呈剂量

依赖性,与对照组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图5。

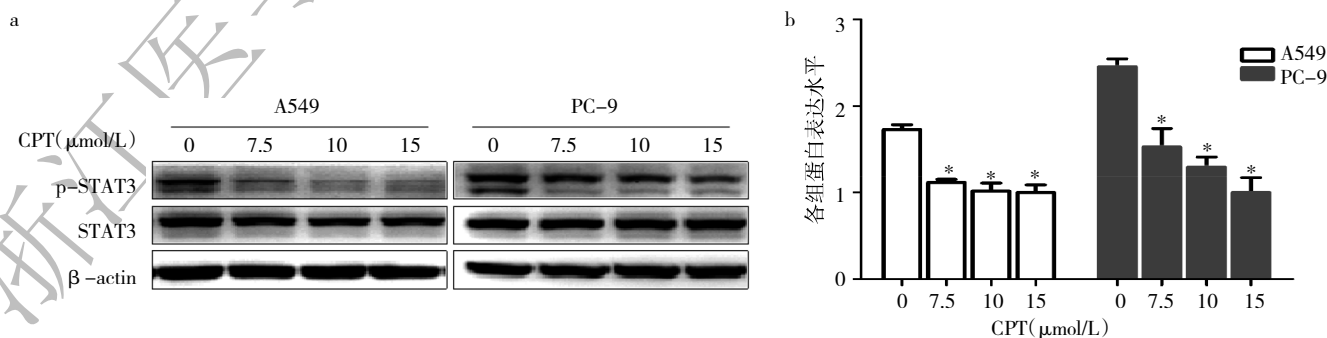


图5 CPT对A549和PC-9细胞中STAT3信号通路的影响(a:各组细胞p-STAT3蛋白表达电泳图;b:各组细胞p-STAT3蛋白表达水平;与对照组比较, $P < 0.05$)

3 讨论

CPT 作为丹参的主要活性成分之一,具有显著的抗肿瘤作用^[11],但是对肺腺癌的作用研究甚少。本研究中,CCK-8 结果证实 CPT 能够抑制肺腺癌细胞 A549 和 PC-9 的增殖,并呈剂量和时间依赖性,提示 CPT 具有较强的抗肺腺癌的活性。

大多数药物抗肿瘤作用的机制主要是通过诱导肿瘤细胞发生凋亡来实现的^[12-16]。本研究中,CPT 处理 A549 和 PC-9 细胞后,细胞数量明显减少、胞体变圆、缩小,是典型的凋亡现象;同时,利用 Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测细胞凋亡,证实 CPT 可有效地诱导 A549 和 PC-9 细胞发生凋亡,该结果与先前 CPT 诱导其他肿瘤细胞发生凋亡的研究结果相似,提示 CPT 通过诱导肺腺癌细胞凋亡从而实现其细胞毒作用。

目前认为细胞凋亡信号转导通路主要包括 3 种:内源性途径(又称线粒体凋亡途径)、外源性途径(又称死亡受体凋亡途径)和内质网途径。Ye 等^[8]发现 CPT 能够显著减少活性氧的产生,增加 Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白的表达,降低 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白的表达,最终诱导黑色素瘤细胞 A375 线粒体途径的凋亡。Park 等^[17]研究证实,CPT 通过阻止 JNK 和 p38 的激活,从而降低 Bcl-2 蛋白的表达,随后引发前列腺癌细胞 DU145 死亡受体凋亡途径的凋亡。本研究从与线粒体凋亡途径密切相关的线粒体跨膜电位、下游的 Caspase 凋亡通路相关蛋白等方面入手,对 CPT 诱导肺腺癌细胞凋亡的机制进行了初步探讨。实验结果表明,将 CPT 作用于 A549 和 PC-9 细胞后,线粒体跨膜电位降低,cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 蛋白表达水平明显增加,且呈剂量依赖性。由此可见,CPT 诱导肺腺癌细胞发生凋亡的机制可能与线粒体凋亡途径有关。

STAT3 在许多肿瘤细胞中存在持续激活,并在肿瘤的起始与进展中发挥重要作用^[18]。STAT3 信号通路的异常激活与肿瘤的增殖、细胞凋亡抑制、侵袭和转移、新血管生成以及肿瘤干细胞的自我更新和分化等密切相关,被认为是一种原癌基因^[19-20]。有证据表明抑制 STAT3 的活性可能是一个理想的药物靶点。索拉菲尼通过抑制 STAT3 信号通路的激活,进而增强 TNF 相关凋亡诱导配体在胰腺癌细胞中的凋亡诱导作用^[21]。CPT 通过阻止 STAT3 信号通路的激活,抑制结肠癌和肾细胞癌细胞的生长,并且诱导其发生凋亡,证明 CPT 是一种有效的 STAT3 抑制剂^[22-23]。本研究发现 CPT 可减少 A549 和

PC-9 细胞中 p-STAT3 蛋白表达,且在 PC-9 细胞中呈剂量依赖性,表明 STAT3 信号通路的抑制可能参与了 CPT 诱导的 A549 和 PC-9 细胞凋亡的过程。

综上所述,CPT 在体外可显著抑制 A549 和 PC-9 细胞的增殖,并可以诱导细胞凋亡,其机制可能与线粒体凋亡途径以及 STAT3 信号通路相关,这些为 CPT 在肺腺癌治疗中的应用提供了分子基础和理论依据。

4 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] Hanagiri T, Baba T, So T, et al. Time trends of surgical outcome of patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 825-829. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d5e47f.
- [3] Tang S, Shen XY, Huang HQ, et al. Cryptotanshinone suppressed inflammatory cytokines secretion in RAW264.7 macrophages through inhibition of the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Inflammation*, 2011, 34(2): 111-118. DOI: 10.1007/s10753-010-9214-3.
- [4] Chen Q, Zhuang Q, Mao W, et al. Inhibitory effect of cryptotanshinone on angiogenesis and Wnt/ β -catenin signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(10): 743-750. DOI: 10.1007/s11655-014-1810-x.
- [5] Kim EJ, Jung SN, Son KH, et al. Antidiabetes and antiobesity effect of cryptotanshinone via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(1): 62-72. DOI: 10.1124/mol.107.034447.
- [6] Kim JH, Jeong SJ, Kwon TR, et al. Cryptotanshinone enhances TNF- α -induced apoptosis in chronic myeloid leukemia KBM-5 cells[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(7): 696-707. DOI: 10.1007/s10495-011-0605-1.
- [7] Park IJ, Kim MJ, Park OJ, et al. Cryptotanshinone induces ER stress-mediated apoptosis in HepG2 and MCF7 cells[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(3): 248-257. DOI: 10.1007/s10495-011-0680-3.
- [8] Ye T, Zhu S, Zhu Y, et al. Cryptotanshinone induces melanoma cancer cells apoptosis via ROS-mitochondrial apoptotic pathway and impairs cell migration and invasion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 319-326. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.015.
- [9] Jiang G, Liu J, Ren B, et al. Anti-tumor and chemosensitization effects of Cryptotanshinone extracted from *Salvia miltiorrhiza* Bge. on ovarian cancer cells in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 33-40. DOI: 10.1016/j.jep.2017.04.026.
- [10] Jung JH, Kwon TR, Jeong SJ, et al. Apoptosis induced by Tan-shinone IIA and Cryptotanshinone is mediated by distinct JAK/STAT3/5 and SHP1/2 signaling in chronic myeloid leukemia K562 cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 805639. DOI: 10.1155/2013/805639.
- [11] Chen L, Wang HJ, Xie W, et al. Cryptotanshinone inhibits lung tumorigenesis and induces apoptosis in cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2447-2452. DOI:

- 10.3892/mmr.2014.2093.
- [12] Wang HB, Ma XQ. β , β -Dimethylacrylshikonin induces mitochondria-dependent apoptosis of human lung adenocarcinoma cells in vitro via p38 pathway activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1): 131–138. DOI: 10.1038/aps.2014.108.
- [13] Wu H, Wang Y, Wu C, et al. Resveratrol induces cancer cell apoptosis through MiR-326/PKMw-Mediated ER stress and mitochondrial fission[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(49): 9356–9367. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04549.
- [14] Li L, Wang X, Sharvan R, et al. Berberine could inhibit thyroid carcinoma cells by inducing mitochondrial apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and suppressing migration via PI3K-AKT and MAPK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1225–1231. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.010.
- [15] Fu H, Wang C, Yang D, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4634–4642. DOI: 10.1002/jcp.26190.
- [16] 乐静, 李枫林, 牧启田, 等. 高三尖杉酯碱联合 JQ1 对急性髓系白血病细胞株 Kasumi-1、Mv4-11 的凋亡诱导作用[J]. 浙江医学, 2018, 40(10): 1045–1049. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.10.2018-743.
- [17] Park IJ, Kim MJ, Park OJ, et al. Cryptotanshinone sensitizes DU145 prostate cancer cells to Fas (APO1/CD95)-mediated apoptosis through Bcl-2 and MAPK regulation[J]. Cancer Lett, 2010, 298(1): 88–98. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.06.006.
- [18] Yuan J, Zhang F, Niu R. Multiple regulation pathways and pivotal biological functions of STAT3 in cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17663. DOI: 10.1038/srep17663.
- [19] Yu H, Jove R. The STATs of cancer—new molecular targets come of age[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 97–105. DOI: 10.1038/nrc1275.
- [20] Takezawa K, Okamoto I, Nishio K, et al. Role of ERK-BIM and STAT3-survivin signaling pathways in ALK inhibitor-induced apoptosis in EML4-ALK-positive lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8): 2140–2148. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2798.
- [21] Huang S, Sinicrope FA. Sorafenib inhibits STAT3 activation to enhance TRAIL-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(3): 742–750. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1004.
- [22] Li W, Saud SM, Young MR, et al. Cryptotanshinone, a Stat3 inhibitor, suppresses colorectal cancer proliferation and growth in vitro[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1–2): 63–73. DOI: 10.1007/s11010-015-2424-0.
- [23] Chen Z, Zhu R, Zheng J, et al. Cryptotanshinone inhibits proliferation yet induces apoptosis by suppressing STAT3 signals in renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50023–50033. DOI: 10.18632/oncotarget.18483.

(收稿日期: 2018-06-11)

(本文编辑: 陈丽)

2019 年本刊推荐直接采用缩写的常用词汇

AIDS: 获得性免疫缺陷综合征

ALP: 碱性磷酸酶

ALT: 丙氨酸转氨酶

APTT: 活化部分凝血活酶时间

TT: 凝血酶时间

PT: 凝血酶原时间

AST: 天冬氨酸转氨酶

AUC: 曲线下面积

BMI: 体重指数

CV: 变异系数

DBil: 直接胆红素

ELISA: 酶联免疫吸附测定

ESR: 红细胞沉降率

FBS: 胎牛血清

GFR: 肾小球滤过率

Hb: 血红蛋白

HBeAg: 乙型肝炎病毒 e 抗原

HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原

HBV: 乙型肝炎病毒

HCV: 丙型肝炎病毒

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

HIV: 人类免疫缺陷病毒

HLA: 人类白细胞抗原

ICU: 重症监护病房

IFN: 干扰素

IL: 白细胞介素

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

MIC: 最小抑菌浓度

MRI: 磁共振成像

NF- κ B: 核因子- κ B

NK 细胞: 自然杀伤细胞

PaCO₂: 动脉血二氧化碳分压PaO₂: 动脉血氧分压

PBS: 磷酸盐缓冲液

PET: 正电子发射断层扫描

PLT: 血小板计数

PPD: 精制结核菌素试验

RBC: 红细胞计数

RCT: 随机对照试验

ROC 曲线: 接受者操作特征曲线

RT-PCR: 逆转录-聚合酶链反应

SARS: 严重急性呼吸综合征

T₃: 三碘甲状腺原氨酸T₄: 甲状腺素

TBil: 总胆红素

TC: 总胆固醇

TG: 甘油三酯

Th: 辅助性 T 淋巴细胞

TNF: 肿瘤坏死因子

WBC: 白细胞计数

WHO: 世界卫生组织

抗-HBc: 乙型肝炎病毒核心抗体

抗-HBe: 乙型肝炎病毒 e 抗体

抗-HBs: 乙型肝炎病毒表面抗体

抗-HCV: 丙型肝炎病毒抗体

抗-HIV: 人类免疫缺陷病毒抗体