引用本文:谢玲玲.蜂斗菜素对宫颈癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响[J].安徽医药,2022,26(5):864-868.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.004.

◇药学研究◇

蜂斗菜素对宫颈癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响

谢玲玲

作者单位:洛阳市妇幼保健院产一科,河南 洛阳 471000

摘要: **目的** 研究蜂斗菜素对宫颈癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响及潜在机制。**方法** 以蜂斗菜素0 μmol/L为对照,用5、15、45 μmol/L的蜂斗菜素处理宫颈癌SiHa细胞,四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)检测细胞在24、48和72 h的增殖活性,蛋白质印迹法(Western blotting)检测SiHa细胞中细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Cleaved-caspase-3)、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9(Cleaved-caspase-9)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、p-PI3K、丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT)和磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶(p-AKT)蛋白的表达,流式细胞术检测细胞周期和凋亡率;然后用AKT信号通路激活剂IGF-1处理细胞,检测其对蜂斗菜素处理后的SiHa细胞的影响。**结果** 与对照相比,5、15、45 μmol/L的蜂斗菜素处理宫颈癌SiHa细胞后,在24、48和72 h细胞OD值均显著降低,且呈浓度和时间依赖性(P<0.05),细胞中cyclin D1、CDK2、p-PI3K和p-AKT表达量均降低(P<0.05),Cleaved caspase-3和Cleaved caspase-9蛋白表达升高,细胞凋亡率升高,G_0~G_1期细胞百分比显著升高(P<0.05),S期细胞百分比显著降低(P<0.05),说明蜂斗菜素可使SiHa细胞滞留在G_0~G_1期,抑制AKT信号通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡;AKT信号通路激活剂IGF-1部分逆转了蜂斗菜素对SiHa细胞增殖、凋亡、细胞周期和AKT信号通路的影响。**结论** 蜂斗菜素可能通过AKT信号通路调控宫颈癌细胞增殖、细胞周期和凋亡。蜂斗菜素对宫颈癌具有潜在抑制作用。

关键词: 宫颈肿瘤; 蜂斗菜素; 增殖; 细胞周期; 凋亡; AKT信号通路

Effects of petasin on the cell cycle, proliferation and apoptosis of cervical cancer cells

XIE Lingling

Author Affiliation:Division One of Obstetrics, The Maternal and Child health Care Hospital of Luoyang, Luoyang 471000, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the effects and the underlying mechanism of petasin on the cell cycle, proliferation and apoptosis of cervical cancer cells.**Methods** Taking petasin 0 μmol/L as control, cervical cancer SiHa cells were treated with 5, 15, and 45 μmol/L of petasin. The proliferation activity of SiHa cells at 24 h, 48 h and 72 h was detected by MTT assay. Expression levels of cyclin D1, CDK2, Cleaved caspase-3, Cleaved caspase-9, p-PI3k, PI3K, p-AKT and AKT in cervical cancer cell lines were detected by Western blot. Cell cycle and apoptosis rates were detected by flow cytometry. The cells were then treated with IGF-1, an activator of the AKT signaling pathway, to detect its effect on SiHa cells treated with petasin.**Results** Compared with the control, the cell OD values of cervical cancer SiHa cells treated with 5, 15 and 45 μmol/L petasin were significantly decreased at 24 h, 48 h and 72 h in a concentration and time dependent manner (P<0.05), and the expression levels of cyclin D1, CDK2, p-PI3K and p-AKT in the cells were all decreased (P<0.05), the levels of Cleaved caspase-3 and Cleaved caspase-9 protein were increased, the apoptosis rate was increased, cell percentage of G_0-G_1 phase was increased significantly (P<0.05), cell percentage of S phase was decreased significantly (P<0.05), indicating that petasin can make SiHa cells stay in G0-G1 phase, inhibit AKT signaling pathway, inhibit cell proliferation and promote cell apoptosis. IGF-1, an activator of AKT signaling pathway, partially reversed the effects of petasin on proliferation, apoptosis, cell cycle and AKT signaling pathway of SiHa cells.**Conclusions** Petasin may regulate proliferation, cell cycle and apoptosis of cervical cancer cells through AKT signaling pathway. Petasin has potential inhibitory effect on cervical cancer.

Key words: Uterine cervical neoplasms; Petasin; Proliferation; Cell cycle; Apoptosis; AKT signaling pathway

宫颈癌是全球妇女第四大常见恶性肿瘤,其转移性导致患者预后较差,手术和放化疗是其主要治疗方式[1-2]。中医在癌症的治疗中一直发挥着重要作用,研究表明,中药可联合化疗治疗局部晚期宫颈癌,提升病人生存质量,降低化疗不良反应[3]。

蜂斗菜素是菊科蜂斗菜属植物的有效成分之一,具有抗炎症、解痉挛的疗效,还有潜在的抗癌活性[4]。研究表明,蜂斗菜素可抑制人神经母细胞瘤细胞、胃癌细胞增殖和诱导细胞凋亡[5-6]。蜂斗菜素对宫颈癌是否有抑制作用尚不清楚。丝/苏氨酸蛋

白激酶(AKT)信号通路在宫颈癌细胞的增殖、凋亡等过程中具有重要调节作用[7]。本研究自2019年3—10月以宫颈癌细胞系Siha为主要研究对象,假设蜂斗菜素通过AKT信号通路调节宫颈癌细胞周期、增殖及凋亡,并对其进行验证。以期为宫颈癌的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 人宫颈癌细胞系SiHa购自美国ATCC;DMEM高糖培养液培养基胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)购自美国Gibco公司,蜂斗菜素(批次20181005)购自西安天瑞生物技术有限公司;四氮唑蓝(thiazolyl blue tetrazolium bromide,MTT)、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、AKT信号通路激活剂IGF-1、胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司;CCK-8试剂盒、细胞周期和细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;抗体、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)抗体、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)抗体、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Cleaved-caspase-3)抗体、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9(Cleaved-caspase-9)抗体、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抗体、p-PI3K抗体、AKT抗体、p-AKT抗体和β肌动蛋白(β-actin)抗体购自英国Abcam;流式细胞仪购自美国BD公司,全自动酶标仪购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 *细胞培养* 在DMEM高糖培养液中培养人宫颈癌SiHa细胞,培养液中添加10% FBS、100 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素,培养条件:在湿度95%,37 ℃ 5% 二氧化碳培养箱中培养细胞,隔天换一次培养液,消化传代,收集对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 *四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)测定在蜂斗菜素处理后SiHa细胞的活性* 取对数生长期的SiHa细胞,胰蛋白酶消化细胞,培养基稀释细胞,以浓度2×10^3个细胞/孔(200 μL细胞)接种于96孔板,在培养24 h后加入不同终浓度(5、15、45 μmol/L)的蜂斗菜素(实验组)和空白培养液(对照组),分别在培养至24、48和72 h时进行MTT实验,加入20 μL(5 g/L)MTT溶液,培养4 h,弃培养上清,每孔加入150 μL DMSO,室温振荡10 min溶解结晶,酶标仪检测490 nm处的吸光度(A)值。

1.2.3 *流式细胞术检测细胞周期和凋亡率* 用胰蛋白消化对数生长期的SiHa细胞,以浓度5×10^5个细胞/孔接种于6孔板,培养48 h后加入不同终浓度(5、15、45 μmol/L)的蜂斗菜素(实验组)和空白培养液(对照组),继续培养48 h后收集细胞,根据细胞周期检测试剂盒和细胞凋亡检测试剂盒说明书,分别上流式细胞仪检测并计算各组G_0~G_1期、S期、G_2~M期细胞百分比及细胞凋亡率。

1.2.4 *蛋白质印迹法(Western blotting)实验* 收集经5、15、45 μmol/L的蜂斗菜素培养48 h的SiHa细胞,加入RIPA裂解液裂解细胞并超声破碎,收集上清,检测蛋白浓度。将蛋白样本进行SDS-PAGE,转PVDF膜,脱脂奶粉室温封闭2 h,分别加入一抗,cyclinD1抗体(1∶3 000)、CDK2抗体(1∶2 000)、Cleaved caspase-3抗体(1∶1 000)、Cleaved caspase-9抗体(1∶1 500)、p-PI3K抗体(1∶1 000)、PI3K抗体(1∶1 000)、p-AKT抗体(1∶1 000)、AKT抗体(1∶1 000)和抗β-actin抗体(1∶5 000),4 ℃过夜孵育。洗膜3次,然后加入稀释的酶标二抗,室温条件孵育2 h,显影拍照。以β-actin为内参照,分析蛋白水平。

1.3 统计学方法 用SPSS 19.0软件进行数据统计分析。满足正态分布的定量资料用$\bar{x}\pm s$表示,非正态分布数据采用中位数(下、上四分位数)[M(P_{25},P_{75})]表示,两组比较采用独立样本t检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步地两两比较采用LSD法,不同浓度时间点间交互作用指标采用重复测量方差分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞增殖的影响 用5、15、45 μmol/L的蜂斗菜素处理宫颈癌SiHa细胞,结果发现在24、48和72 h细胞OD值均显著降低,在45 μmol/L浓度和72 h时抑制率达到最高,呈浓度和时间依赖性(P<0.05),细胞活力(OD490)在不同浓度、不同时间点间、浓度×时间均差异有统计学意义($F_{浓度}$=69.84,$P_{浓度}$<0.001;$F_{时间}$=36.87,$P_{时间}$<0.001;$F_{浓度\times时间}$=26.56,$P_{浓度\times时间}$<0.001);见表1。

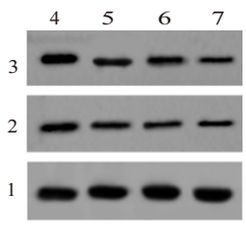
表1 不同浓度的蜂斗菜素对宫颈癌细胞SiHa活力的影响/$\bar{x}\pm s$

组别	重复次数	细胞活力(OD490)		
		24 h	48 h	72 h
蜂斗菜素0 μmol/L	9	0.44±0.04	0.82±0.08	1.45±0.07
蜂斗菜素5 μmol/L	9	0.36±0.05①	0.71±0.06①	1.15±0.11①
蜂斗菜素15 μmol/L	9	0.33±0.04①	0.63±0.07①	0.98±0.07①
蜂斗菜素45 μmol/L	9	0.32±0.03①	0.55±0.06①	0.84±0.06①
F值		16.14	25.87	97.37
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:①与蜂斗菜素0 μmol/L组相比较,P<0.05。

2.2 不同浓度蜂斗菜素对宫颈癌细胞周期的影响 与蜂斗菜素0 μmol/L相比,蜂斗菜素5 μmol/L组、15 μmol/L组和45 μmol/L组的SiHa细胞中

cyclin D1和CDK2表达量均降低(P<0.05),G_0~G_1期细胞百分比显著升高(P<0.05),S期细胞百分比显著降低(P<0.05),G_2~M期细胞百分比变化不显著(P>0.05),见图1和表2。

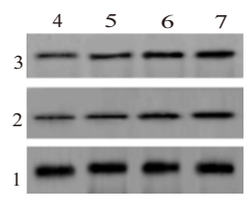


注:1—β肌动蛋白(β-actin);2—细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2);3—细胞周期蛋白D1(cyclin D1);4—蜂斗菜素0 μmol/L;5—蜂斗菜素5 μmol/L;6—蜂斗菜素15 μmol/L;7—蜂斗菜素45 μmol/L。

图1 蛋白质印迹法检测cyclinD1和CDK2蛋白的表达

2.3 不同浓度蜂斗菜素对宫颈癌细胞凋亡的影响 与蜂斗菜素0 μmol/L相比,蜂斗菜素5 μmol/L组、15 μmol/L组和45 μmol/L组的SiHa细胞中Cleaved caspase-3和Cleaved caspase-9蛋白表达量均升高(P<0.05),细胞凋亡率也显著升高(P<0.05),见图2和表3。

2.4 不同浓度蜂斗菜素对宫颈癌细胞AKT信号通路的影响 与蜂斗菜素0 μmol/L相比,蜂斗菜素5 μmol/L组、15 μmol/L组和45 μmol/L组的SiHa细胞中p-PI3K和p-AKT蛋白表达量均显著降低(P<0.05),PI3K和AKT蛋白含量无显著变化,见图3和表4。



注:1—β肌动蛋白(β-actin);2—活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9(Cleaved-caspase-9);3—活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Cleaved-caspase-3);4—蜂斗菜素0 μmol/L;5—蜂斗菜素5 μmol/L;6—蜂斗菜素15 μmol/L;7—蜂斗菜素45 μmol/L。

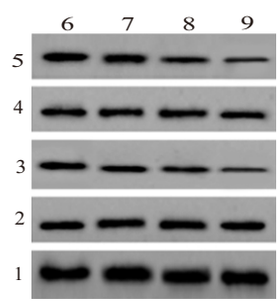
图2 蛋白质印迹法检测Cleaved caspase-3和Cleaved caspase-9蛋白表达

表3 不同浓度的蜂斗菜素对宫颈癌细胞SiHa凋亡的影响/$\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	Cleaved caspase-3	Cleaved caspase-9	细胞凋亡率/%
蜂斗菜素0 μmol/L	9	0.28±0.05	0.17±0.05	3.12±0.48
蜂斗菜素5 μmol/L	9	0.38±0.04①	0.28±0.04①	8.64±1.11①
蜂斗菜素15 μmol/L	9	0.59±0.04①	0.43±0.03①	12.76±1.30①
蜂斗菜素45 μmol/L	9	0.67±0.06①	0.56±0.05①	15.43±1.65①
F值		126.71	139.84	176.24
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:Cleaved-caspase-9为活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9;Cleaved-caspase-3为活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3。

①与蜂斗菜素0 μmol/L组相比较,P<0.05。



注:1—β肌动蛋白(β-actin);2—丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT);3—磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶(p-AKT);4—磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K);5—p-PI3K;6—蜂斗菜素0 μmol/L;7—蜂斗菜素5 μmol/L;8—蜂斗菜素15 μmol/L;9—蜂斗菜素45 μmol/L。

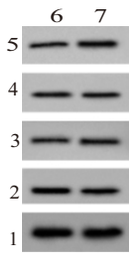
图3 不同浓度蜂斗菜素对宫颈癌细胞AKT信号通路的影响

2.5 AKT信号通路激活剂部分逆转蜂斗菜素对宫颈癌细胞的抑制作用 用45 μmol/L蜂斗菜素和AKT信号通路激活剂IGF-1处理SiHa细胞,结果发现,IGF-1可促进AKT信号通路蛋白p-PI3K和p-AKT的表达,SiHa细胞在24、48和72 h时细胞OD值均显著升高(P<0.05),见图4和表5。

表2 不同浓度的蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞中细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)蛋白表达和细胞周期的影响/$\bar{x} \pm s$

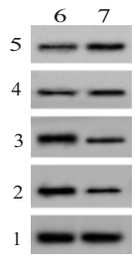
组别	重复次数	cyclinD1	CDK2	细胞周期/%		
				G_0~G_1	S	G_2~M
蜂斗菜素0 μmol/L	9	0.73±0.08	0.53±0.04	43.59±2.15	37.89±2.18	20.46±2.34
蜂斗菜素5 μmol/L	9	0.54±0.06①	0.36±0.05①	56.26±3.57	25.04±2.32①	21.83±2.89
蜂斗菜素15 μmol/L	9	0.45±0.07①	0.33±0.04①	60.85±3.84①	22.97±2.27①	20.50±2.67
蜂斗菜素45 μmol/L	9	0.33±0.06①	0.32±0.05①	62.32±4.15①	19.48±2.45①	19.37±2.56
F值		55.31	42.29	52.86	109.07	1.33
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.283

注:①与蜂斗菜素0 μmol/L组相比较,P<0.05。



注：1—β肌动蛋白(β-actin)；2—丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT)；3—磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶(p-AKT)；4—磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)；5—p-PI3K；6—蜂斗菜素45 μmol/L+PBS；7—蜂斗菜素45 μmol/L+ IGF-1。

图4 AKT信号通路激活剂部分逆转蜂斗菜素对宫颈癌细胞的抑制作用



注：1—β肌动蛋白(β-actin)；2—活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9(Cleaved-caspase-9)；3—活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Cleaved-caspase-3)；4—细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)；5—细胞周期蛋白D1(cyclin D1)；6—蜂斗菜素45 μmol/L+PBS；7—蜂斗菜素45 μmol/L+IGF-1。

图5 IGF-1和蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞中增殖及凋亡相关蛋白表达的影响

2.6 AKT信号通路激活剂和蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞周期和凋亡的作用 与蜂斗菜素45 μmol/L+PBS组相比，蜂斗菜素45 μmol/L+IGF-1组SiHa细胞中增殖相关蛋白cyclinD1和CDK2表达量显著升高，凋亡蛋白Cleaved caspase-3和Cleaved caspase-9表达均降低，细胞凋亡率降低，G0~G1期细胞百分比显著降低，S期细胞百分比显著升高，均差异有统计学意义(P<0.05)，见图5和表6。

3 讨论

在发展中国家，每年大约有25万多人死于宫颈癌；宫颈癌病人确诊时多为晚期，病人治疗效果差，化疗的副作用导致病人生存质量低[8]。研究表明，多种中药(黄芪提取物和莪蓄提取物等)均对宫颈癌HeLa细胞具有抑制作用[9-10]，中药联合放化疗的综合治疗方法可有效提高病人机体免疫功能，降低

表4 不同浓度的蜂斗菜素对宫颈癌细胞AKT信号通路的影响/$\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	p-PI3K	PI3K	p-AKT	AKT
蜂斗菜素0 μmol/L	9	0.52±0.04	0.43±0.04	0.63±0.05	0.52±0.05
蜂斗菜素5 μmol/L	9	0.43±0.03①	0.41±0.05	0.38±0.06①	0.54±0.06
蜂斗菜素15 μmol/L	9	0.32±0.05①	0.44±0.04	0.27±0.05①	0.51±0.05
蜂斗菜素45 μmol/L	9	0.18±0.03①	0.40±0.05	0.14±0.04①	0.53±0.06
F值		131.14	1.46	152.59	0.49
P值		<0.001	0.243	<0.001	0.691

注：PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶，AKT为丝/苏氨酸蛋白激酶，p-AKT为磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶。①与蜂斗菜素0 μmol/L组相比较，P<0.05。

表5 AKT信号通路激活剂IGF-1和蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞AKT信号通路和细胞增殖的影响/$\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	p-PI3K	PI3K	p-AKT	AKT	细胞活力(OD490)		
						24 h	48 h	72 h
蜂斗菜素45 μmol/L+PBS	9	0.37±0.04	0.41±0.06	0.32±0.03	0.61±0.05	0.32±0.03	0.52±0.05	0.79±0.08
蜂斗菜素45 μmol/L+ IGF-1	9	0.53±0.05	0.45±0.05	0.54±0.06	0.57±0.06	0.43±0.04	0.74±0.06	1.09±0.09
t值		7.50	1.54	9.84	1.54	6.60	8.45	7.47
P值		<0.001	0.144	<0.001	0.144	<0.001	<0.001	<0.001

注：PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶，AKT为丝/苏氨酸蛋白激酶，p-AKT为磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶。

表6 丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路激活剂IGF-1和蜂斗菜素对宫颈癌SiHa细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响/$\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	cyclinD1	CDK2	Cleaved caspase-3	Cleaved caspase-9	细胞周期/%			细胞凋亡率/%
						G_0~G_1	S	G_2~M	
蜂斗菜素45 μmol/L+PBS	9	0.38±0.04	0.42±0.04	0.78±0.05	0.65±0.05	63.21±2.38	27.07±2.52	20.46±1.61	13.96±1.63
蜂斗菜素45 μmol/L+ IGF-1	9	0.61±0.06	0.49±0.05	0.48±0.06	0.31±0.06	48.66±3.51	31.73±2.72	21.83±1.55	6.08±0.85
t值		9.57	3.28	11.52	13.06	10.29	3.77	1.84	12.86
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.085	<0.001

注：cyclin D1为细胞周期蛋白D1，CDK2为细胞周期蛋白依赖性激酶2，Cleaved-caspase-3为活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3。

不良反应,提高病人生存质量[11]。

蜂斗菜素是药食两用蜂斗菜的有效活性成分之一,有抗炎、解痉、抗癌活性。研究表明,蜂斗菜素可通过AKT/mTOR通路抑制人结肠癌细胞系SW-620的增殖,诱导细胞凋亡,抑制细胞的迁移和侵袭[12]。蜂斗菜素可抑制骨髓瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡[13]。蜂斗菜素也对神经母细胞瘤细胞具有增殖抑制作用和周期阻滞作用,促进细胞凋亡[14]。蜂斗菜素对宫颈癌是不是也具有同样的抑制作用尚不清楚。本研究用5、15、45 μmol/L蜂斗菜素处理宫颈癌SiHa细胞,通过检测发现,细胞OD值随培养时间和蜂斗菜素浓度升高均逐渐降低,细胞凋亡率升高,呈浓度和时间依赖性,细胞中增殖蛋白cyclin D1、CDK2含量降低,凋亡蛋白Cleaved caspase-3和Cleaved caspase-9含量升高,G_0~G_1期细胞百分比升高,S期细胞百分比降低,说明蜂斗菜素可使SiHa细胞停滞在G_0~G_1期,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡,与上述研究结果[14]类似。本研究结果证实了蜂斗菜素对宫颈癌细胞具有抑制作用,但具体机制还有待研究。

AKT信号通路在肿瘤的进展、转移及耐药性中都发挥重要作用,且AKT信号通路蛋白AKT和p-AKT在宫颈癌组织中表达上调,导致AKT通路异常激活[15]。多种药物包括白桦脂醇、顺铂等均可通过AKT信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖并促进细胞凋亡[16-17]。且蜂斗菜素可通过AKT/mTOR通路抑制人结肠癌细胞[12],因此本研究假设蜂斗菜素通过AKT信号通路抑制宫颈癌细胞。通过检测发现,蜂斗菜素处理后SiHa细胞中p-PI3K和p-AKT蛋白含量均显著降低,说明AKT信号通路被抑制;而AKT信号通路激活剂IGF-1处理被蜂斗菜素抑制的SiHa细胞后p-PI3K和p-AKT含量升高,蜂斗菜素对SiHa细胞的抑制作用被部分逆转,说蜂斗菜素确实通过AKT信号通路抑制SiHa细胞。

综上所述,本研究阐述了蜂斗菜素可能通过AKT信号通路阻滞宫颈癌SiHa细胞周期停滞,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。蜂斗菜素对宫颈癌可能具有的潜在治疗作用。

参考文献

[1] VU M, YU J, AWOLUDE OA, et al. Cervical cancer worldwide [J].Curr Probl Cancer,2018, 42(5):457-465.

[2] LI H, WU X, CHENG X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol,2016,27(4):e43.

[3] 罗梅凤. 扶正祛邪中药联合顺铂及伊立替康新辅助化疗治疗宫颈癌的临床效果[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(1):86-88.

[4] 张福金. 毛裂蜂斗菜中蜂斗菜总内酯的制备及生物活性研究[D]. 上海:第二军医大学, 2009.

[5] 程月芳, 王彩芳, 李文杰, 等. 蜂斗菜素抑制人神经母细胞瘤细胞SK-N-SH增殖作用机制研究[J]. 神经药理学报, 2011,1(3):1-6.

[6] 姚莉, 武兴斌, 秦龙. 蜂斗菜素对人胃癌SGC7901细胞增殖抑制和诱导凋亡作用[J]. 中成药, 2016, 38(10):2263-2265.

[7] 张献, 冯欣. PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(05):1277-1283.

[8] SMALL W JR , BACON M A , BAJAJ A , et al. Cervical cancer: a global health crisis[J]. Cancer, 2017, 123(13):2404-2412.

[9] 李文, 旷雨, 孟立峰, 等. 黄芪甲苷对宫颈癌Hela细胞增殖、迁移侵袭作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2018,34(3):39-42,192.

[10] 刘桂娇. 萹蓄的化学成分及其细胞毒活性研究[D]. 延吉:延边大学, 2017.

[11] 张淑娟, 周应恩, 克尤木·阿不来提. 扶正祛瘀汤联合同步放化疗治疗宫颈癌术后患者疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(26):2921-2923.

[12] LYU X, SONG AL, BAI YL, et al. Inhibitory effects of petasin on human colon carcinoma cells mediated by inactivation of Akt/mTOR pathway[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(9):1071-1078.

[13] 岳海源, 任冬青, 王东萍, 等. 蜂斗菜素诱导骨髓瘤RPMI 8226细胞凋亡及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(3):395-399.

[14] 王明洋. 蜂斗菜素抗神经母细胞瘤细胞增殖作用的分子机制研究[D]. 郑州:郑州大学, 2014.

[15] 许振, 刘志强, 孟玮, 等. 宫颈癌组织中maspin、AKT、p-AKT表达变化及其与肿瘤微淋巴管密度的相关性[J]. 山东医药, 2017, 57(27):23-26.

[16] 刚小青, 吴衡慧, 周文磊. 白桦脂醇通过抑制PI3K/AKT途径抑制宫颈癌小鼠移植瘤增殖[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(10):1227-1231.

[17] 宋前燕, 毛熙光. BGJ398与顺铂单独或联合作用对宫颈癌HeLa细胞增殖、凋亡、侵袭的影响及其机制研究[J]. 中国医刊, 2019, 54(3):303-309.

(收稿日期:2019-12-21,修回日期:2020-02-05)