

## 十八碳二烯酸对神经胶质瘤细胞增殖与凋亡的影响及其机制\*

谢明仁<sup>1</sup>, 何天晓<sup>1</sup>, 袁霞<sup>1</sup>, 张璟<sup>2</sup>, 俞蕾<sup>1</sup>, 俞发荣<sup>1△</sup>

(1. 甘肃政法大学公安分院, 兰州 730070; 2. 甘肃省疾病预防控制中心, 兰州 730000)

**【摘要】** 目的: 探索十八碳二烯酸(ODA)抑制神经胶质瘤细胞增殖与促凋亡作用及其机制。方法: 取培养的人神经胶质瘤细胞(细胞密度 $2 \times 10^6$  cells/L)分为溶剂对照组(给予DMSO, 含量为 $30 \mu\text{L/L}$ )、5-FU组(含量 $10 \text{ mg/L}$ )和十八碳二烯酸组(设 $0.3$ 、 $0.6$ 、 $1.2 \text{ mg/L}$ 三个剂量组)。用台盼蓝、噻唑蓝(MTT)检测 ODA 对神经胶质瘤细胞的毒性作用, 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测神经胶质瘤细胞 P53、PI3K、P21、PKB/Akt、caspase-9 蛋白表达水平。结果: ①光学显微镜细胞计数显示: ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组细胞增殖抑制率比溶剂对照组显著升高( $P < 0.01$ ), 与 5-FU 组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。②MTT 检测结果显示: 与溶剂对照组相比, ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组细胞增殖抑制率显著升高( $P < 0.01$ ); 与 5-FU 组相比, 仅 ODA 高剂量组细胞增殖抑制率显著增加( $P < 0.01$ )。③流式细胞仪检测结果显示: 与溶剂对照组相比, ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组  $G_0/G_1$  期细胞数显著增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),  $G_2/M$  期细胞数显著减少( $P < 0.01$ ), 细胞凋亡率显著增加( $P < 0.01$ ); 与 5-FU 组相比, 仅 ODA 高剂量组  $G_2/M$  期细胞数显著减少( $P < 0.01$ ), 凋亡率显著增加( $P < 0.01$ )。④ELISA 检测结果显示: ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组 P53、PI3K、PKB/Akt 蛋白表达水平比溶剂对照组均显著降低(均  $P < 0.01$ ), 仅 ODA 高剂量组蛋白表达水平均显著低于 5-FU 组( $P < 0.01$ ); ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组 P21、caspase-9 蛋白表达水平明显高于溶剂对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 仅 ODA 高剂量组蛋白表达水平显著高于 5-FU 组( $P < 0.01$ )。结论: ODA 对神经胶质瘤细胞增殖具有明显的抑制和促凋亡作用, 其机制与上调细胞 P21、caspase-9 水平促凋亡, 下调 P53、PI3K、PKB/Akt 水平抑制细胞分裂周期, 降低 PI3K-Akt 信号转导通路活性有关。

**【关键词】** 十八碳二烯酸; 神经胶质瘤细胞; 抑制作用; 细胞凋亡

**【中图分类号】** R329.21

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-6834(2024)01-050-005

**【DOI】** 10.12047/j.cjap.6271.2022.081

## Effects of octadecadienoic acid on proliferation and apoptosis of glioma cells and its mechanisms

XIE Ming-ren<sup>1</sup>, HE Tian-xiao<sup>1</sup>, YUAN Xia<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, YU Lei<sup>1</sup>, YU Fa-rong<sup>1△</sup>

(1. School of Public Security, Gansu University of Political Science and Law, Lanzhou 730070;

2. Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China)

**【ABSTRACT】 Objective:** To study the effects of octadecadienoic acid (ODA) on the proliferation and apoptosis of glioma cells and its mechanisms. **Methods:** Cultured human glioma cells (cell density  $2 \times 10^6$  cells/L) were divided into solvent control group (DMSO,  $30 \mu\text{L/L}$ ), 5-FU group ( $10 \text{ mg/L}$ ) and octadecadienoic acid groups ( $0.3$ ,  $0.6$  and  $1.2 \text{ mg/L}$  groups). The toxicity of ODA on glioma cells was detected by trypan blue and thiazolium blue (MTT). The expression levels of P53, PI3K, P21, PKB/Akt and Caspase-9 in glioma cells were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** ① Cell count under optical microscope showed that the inhibition rate of cell proliferation in ODA low, medium and high dose groups and 5-FU group was significantly higher than that in the solvent control group ( $P < 0.01$ ), but there was no statistical significance compared with the 5-FU group ( $P > 0.05$ ). ② MTT assay showed that the inhibition rate of cell proliferation was increased significantly in ODA low, medium and high dose groups and 5-FU groups ( $P < 0.01$ ), compared with the solvent control group. Compared with 5-FU group, the inhibition rate of cell proliferation was increased significantly only in ODA high dose group ( $P < 0.01$ ). ③ The number of  $G_0/G_1$  phase cells in ODA low, medium and high dose groups and 5-FU group were increased significantly ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), the number of  $G_2/M$  phase cells were decreased significantly ( $P < 0.01$ ), and the apoptosis rate was increased significantly ( $P < 0.01$ ), compared with the solvent control group. Compared with the 5-FU group, the number of cells in  $G_2/M$  phase was decreased significantly ( $P < 0.01$ ) and the apoptosis rate was increased significantly ( $P < 0.01$ ) in ODA high dose group. ④ ELISA test results showed that the protein expression levels of P53, PI3K and PKB/Akt in ODA low, medium and high dose groups and 5-FU group were significantly lower than those in solvent control group (all  $P < 0.01$ ), but the protein expression levels in ODA high dose group were significantly lower than those in 5-FU group ( $P < 0.01$ ). The protein expression levels of P21 and caspase-9 in ODA low, medium and high dose groups and 5-FU group were significantly higher than those in solvent control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), but the protein expression levels in ODA high dose

group were significantly higher than those in 5-Fu group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** ODA can significantly inhibit the proliferation and promote apoptosis of glioma cells. The mechanisms are related to up-regulating the levels of P21 and caspase-9 to promote apoptosis, down-regulating the levels of P53, PI3K and PKB/Akt to inhibit the cell division cycle, and reducing the activity of PI3K-Akt signal transduction pathway.

**[KEY WORDS]** octadecadienoic acid; glioma cells; inhibitory effect; cell apoptosis

高等动物乃至人类组织细胞的正常生长受到不同信号转导系统的调控,其中磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号转导通路与细胞分裂增殖关系尤为密切<sup>[1]</sup>。ZOU 等<sup>[2]</sup>研究发现,细胞生长或抑制受 PI3K-Akt 信号转导通路的调节和控制,PI3K-Akt 信号转导通路参与许多对生理和病理改变的调控。体外研究显示,采用 PI3K-Akt 信号转导通路抑制剂可以逆转肿瘤细胞的耐药性<sup>[3]</sup>和提高抗肿瘤药物的药效<sup>[4,5]</sup>。PI3K-Akt 信号转导通路在组织血管生成和细胞生长,增殖,新陈代谢、迁移、分化和凋亡过程中起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。PI3K-Akt 信号转导通路被激活时,促进细胞增殖;PI3K-Akt 信号转导通路被抑制时,促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>。研究 PI3K-Akt 信号转导通路和参与机制及 PI3K 蛋白表达,对肿瘤诊断治疗和预后判断具有一定的参考价值<sup>[8]</sup>。Zhong 等<sup>[9]</sup>将二氢青蒿素 (DHA) 施予 SGC-7901 细胞,通过抑制 PI3K-Akt 信号转导通路的活化,使细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,抑制细胞的增殖,提示 PI3K-Akt 信号转导通路可作为肿瘤治疗的潜在靶点。目前,临床治疗脑瘤 (神经胶质瘤) 的原则是先在手术治疗的基础上,再结合放疗和化疗。由于放疗和化疗毒副作用较大,给患者带来难以忍受的痛苦。本文在前期研究的基础上,将十八碳二烯酸 (octadecadienoic acid, ODA) 施予人脑神经胶质瘤细胞,探索其对瘤细胞增殖的抑制作用及 PI3K-Akt 信号通路中相关蛋白表达的影响及其机制,以期为临床应用提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人脑神经胶质瘤细胞由甘肃省医学科学研究院药理毒理研究室保种,惠赠,十八碳二烯酸由兰州大学天然植物研究所将甘肃猫儿眼 (*Euphorbia kansui*) 块根采用“溶剂极性依次递增分离法”进行提取分

离制得,分子式为 C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>,分子量 280.46,纯度: 94.13%,为无色透明液体。实验时用二甲基亚砜 (DMSO) 助溶加 RPMI 1640 培养液配制成所需浓度 (DMSO 含量为 30 μL/L);5-氟尿嘧啶 (5-FU) 购自上海旭东海普药业有限公司,台盼蓝、噻唑蓝 (MTT) 购于上海中泰化学试剂有限公司,DMSO 购于天津光复精细化工研究所,酶联免疫检测仪购自上海雷勃分析仪器有限公司 (MULTISKAN MK3), P53、PI3K、P21、PKB/Akt、caspase-9 试剂盒购自上海生物科技开发公司。

### 1.2 神经胶质瘤细胞分组、给药

取传代培养的人神经胶质瘤细胞 (细胞密度  $2 \times 10^6$  cells/L) 分别接种于 96 孔板,其中 2 孔只加 RPMI 1640 培养液,每孔 100 μL,作空白对照,其余每孔各加细胞悬液 90 μL。十八碳二烯酸低 (ODA-L)、中 (ODA-M)、高 (ODA-H) 剂量组,分别加 0.3、0.6、1.2 mg/L 十八碳二烯酸,每孔 10 μL;5-FU 组,每孔加 5-FU (10 mg/L) 10 μL;溶剂对照组加 DMSO 10 μL。每组 4 个重复孔。

### 1.3 台盼蓝检测细胞存活数

将细胞板放入 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中 37℃,饱和湿度条件培养 6、12、18、24 和 48 h 时,各取 1 板,每孔加台盼蓝 10 μL。在光学显微镜下统计活细胞数,取平均值作图。按抑制率 =  $(1 - \text{给药组活细胞数} / \text{溶剂对照组活细胞数}) \times 100\%$  公式,计算 ODA 对神经胶质瘤细胞存活抑制率 (%)。

### 1.4 MTT 检测细胞增殖抑制率

细胞培养 48 h,每孔加 MTT 10 μL,孵育 4 h。每孔加二甲基亚砜 (DMSO) 100 μL,置入气浴恒温振荡器 37℃ 振荡 10 min,用酶联免疫检测仪在 450 nm 处测吸收度 (A),按抑制率 =  $(1 - \text{给药组吸收度} (A) / \text{溶剂对照组吸收度} (A)) \times 100\%$  公式,计算 ODA 对神经胶质瘤细胞增殖抑制率 (IR%)。

### 1.5 流式细胞仪检测细胞周期和凋亡率

在细胞培养瓶 (含 RPMI 1640 培养液 6 ml) 中加入细胞液 (细胞密度  $2 \times 10^5$  cells/L),每瓶 2 ml。十八碳二烯酸 (ODA) 低、中、高剂量组每瓶加 ODA 0.8 ml;5-FU 组每瓶加 5-FU 0.8 ml;溶剂对照组每瓶加 DMSO 0.8 ml。培养 48 h,离心收集细胞,用流

\*【基金项目】甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR7RA571); 兰州市科技计划项目 (2019-1-48); 甘肃政法大学重大项目 (GZF2021 XZD06)

【收稿日期】2022-02-14 【修回日期】2022-08-13

△【通讯作者】Tel: 18189651683; E-mail: SG3979019@163.com

式细胞仪测定分裂期各期细胞数和凋亡率。

### 1.6 ELISA 检测蛋白表达水平

细胞培养 48 h, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测细胞中 P53、PI3K、P21、PKB/Akt、caspase-9 蛋白表达水平。

### 1.7 统计学处理

所有数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 统计处理用 SPSS 20.0 软件进行分析。组间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析。

## 2 结果

### 2.1 十八碳二烯酸(ODA)对神经胶质瘤细胞毒性作用

光学显微镜细胞计数结果: 给药组随药物浓度的升高和培养时间的延长活细胞数显著减少( $P < 0.01$ , 图 1)。ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组细胞存活抑制率分别为 80.06%、84.27%、89.35% 和 83.27%, 比溶剂对照组(22.64%)显著升高( $P < 0.01$ ), 与 5-FU 组抑制率(83.27%)相比, 差异无显著性( $P > 0.05$ )。

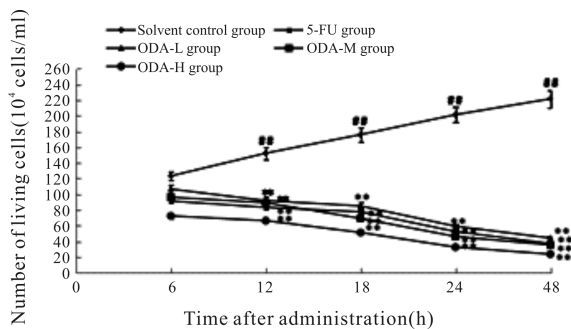


Fig. 1 Toxicity of ODA on human glioma cells

\*\* $P < 0.01$  vs solvent control group; ## $P < 0.01$  vs 5-FU group

### 2.2 ODA 对神经胶质瘤细胞增殖的抑制作用

MTT 检测结果表明: ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组细胞增殖抑制率分别为 44.28%、46.73%、63.89% 和 48.53%, 与溶剂对照组(19.47%)相比, 有显著性差异( $P < 0.01$ ); ODA 低、中剂量组细胞增

殖抑制率, 与 5-FU 组相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而 ODA 高剂量组细胞增殖抑制率比溶剂对照组显著升高( $P < 0.01$ )。

### 2.3 ODA 对神经胶质瘤细胞周期和凋亡的影响

流式细胞仪检测结果表明: 与溶剂对照组相比, ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组  $G_0/G_1$  期细胞数均显著增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),  $G_2/M$  期细胞数显著减少( $P < 0.01$ ), 细胞凋亡率显著增加( $P < 0.01$ )。与 5-FU 组相比, ODA 低、中、高剂量组  $G_0/G_1$  期细胞数, 低、中剂量组  $G_2/M$  期细胞数和凋亡率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), ODA 高剂量组  $G_2/M$  期细胞数显著减少( $P < 0.01$ ), 凋亡率显著增加( $P < 0.01$ , 表 1)。

### 2.4 ODA 对神经胶质瘤细胞蛋白表达水平的影响

ELISA 检测结果表明: 与溶剂对照组相比, ODA 低、中、高剂量组和 5-FU 组 P53、PI3K、PKB/Akt 蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ ), P21、caspase-9 蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

与 5-FU 组相比, ODA 低、中剂量组 P53、PI3K、PKB/Akt、Caspase-9、P21 蛋白表达水平均无明显差异( $P > 0.05$ ), P53、PI3K、PKB/Akt 高剂量组蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.01$ ), P21、caspase-9 蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.01$ , 表 2)。

## 3 讨论

细胞生长或抑制受磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路的调控<sup>[10]</sup>。PI3K-Akt 信号通路被抑制时, 促进细胞凋亡<sup>[11]</sup>。据 Veloso<sup>[12]</sup>报道, 在正常生理条件下, 体内外环境因子与细胞膜受体结合, 激活 P53 基因使之表达, P53 蛋白与 P21 基因直接调控 P21 蛋白的表达, 促使 P21 与 GDP 分离而与 GTP 结合, 形成 P21-GTP 复合体, 诱发细胞内信号转导系统开放, 细胞开始分裂和增殖。本研究结果表明, 当给予神经胶质瘤细胞 ODA 后, 则抑制 P53 基因活性, P53 蛋白表达下调, 同时 ODA 使

Tab. 1 Effects of ODA on human glioma cell cycle and apoptosis( $\bar{x}\pm s$ )

Group	Division cycle of glioma cells			Apoptosis rate (%)
	$G_0/G_1$	S	$G_2/M$	
Solvent control group	48.86±4.14 <sup>#</sup>	21.62±5.06	29.51±3.17 <sup>##</sup>	0.18±0.02 <sup>##</sup>
5-FU group	64.06±3.31 <sup>*</sup>	23.28±2.52	12.66±3.02 <sup>**</sup>	17.14±1.26 <sup>**</sup>
ODA-L group	58.18±2.17 <sup>*</sup>	27.13±3.22	14.69±2.34 <sup>**</sup>	15.41±2.14 <sup>**</sup>
ODA-M group	65.26±3.13 <sup>*</sup>	21.41±3.03	13.33±3.21 <sup>**</sup>	18.38±2.46 <sup>**</sup>
ODA-H group	67.62±3.16 <sup>**</sup>	23.31±5.06	9.07±2.12 <sup>**##</sup>	20.54±3.17 <sup>**##</sup>

ODA-L: Octadecadienoic acid low dose group; ODA-M: Octadecadienoic acid medium dose group; ODA-H: Octadecadienoic acid high dose group

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs solvent control group; # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs 5-FU group

**Tab. 2** Effects of ODA on protein expression levels of glioma cells( $\bar{x}\pm s$ )

Group	P53 (pg/L)	PI3K (pg/L)	P21 (ng/L)	PKB/Akt (ng/L)	Caspase-9 (μg/L)
Solvent control group	2.893±0.013 <sup>###</sup>	1.553±0.017 <sup>###</sup>	2.623±0.009 <sup>##</sup>	2.185±0.013 <sup>###</sup>	121.275±0.781 <sup>##</sup>
5-FU group	1.828±0.009 <sup>**</sup>	0.887±0.017 <sup>**</sup>	3.355±0.013 <sup>**</sup>	1.425±0.013 <sup>**</sup>	154.125±0.741 <sup>**</sup>
ODA-L group	1.968±0.017 <sup>**</sup>	1.093±0.013 <sup>**</sup>	3.133±0.017 <sup>*</sup>	1.513±0.015 <sup>**</sup>	138.828±0.085 <sup>*</sup>
ODA-M group	1.775±0.013 <sup>**</sup>	0.923±0.013 <sup>**</sup>	3.473±0.017 <sup>**</sup>	1.467±0.017 <sup>**</sup>	163.423±0.463 <sup>**</sup>
ODA-H group	1.325±0.013 <sup>**##</sup>	0.638±0.017 <sup>**##</sup>	4.575±0.013 <sup>**##</sup>	0.978±0.013 <sup>**##</sup>	187.635±0.637 <sup>**##</sup>

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  vs solvent control group; <sup>###</sup> $P<0.01$  vs 5-FU group

神经胶质瘤细胞 P21 上调。P21 具有 GTP 酶活性,可水解 GTP 为 GDP, P21 与 GDP 结合而失活,关闭细胞内信号转导系统,抑制细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[13]</sup>。王瑜<sup>[14]</sup>将不同浓度的紫草素给予 SMMC-772 细胞和荷瘤小鼠的实验结果表明,紫草素可显著抑制 SMMC-7721 细胞的增殖活性和荷瘤小鼠肿瘤的生长,抑制 AKT、PI3K 蛋白的磷酸化,通过影响 PI3K/AKT 信号通路而抑制 SMMC-7721 细胞增殖,诱导其凋亡。本研究结果提示,给予神经胶质瘤细胞 ODA 后,PI3K、PKB/Akt、P53 表达水平下调,降低 PI3K-Akt 信号转导通路活性,促进神经胶质瘤细胞凋亡。丁璐<sup>[15]</sup>、陈亚楠<sup>[16]</sup>分别将不同浓度桦木酸给予 SGC-7901 细胞培养 48 h 后发现,细胞发生皱缩,细胞核裂解并出现凋亡小体,细胞早期凋亡与晚期凋亡率显著增加,线粒体膜电位明显降低。从本研究台盼蓝染色发现,给予神经胶质瘤细胞 ODA 后,活细胞数随给药浓度的增加和作用时间的延长而减少。MTT 检测原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓩并沉积在细胞中。二甲基亚砷(DMSO)能溶解细胞中的甲瓩,用酶联免疫检测仪在 450 nm 波长处测定其吸收度(A)。ODA 使神经胶质瘤细胞线粒体结构损伤,不能将外源性 MTT 还原为水不溶性的甲瓩,神经胶质瘤细胞增殖抑制率依 ODA 浓度的增加而升高。刘久鹏<sup>[17]</sup>、樊华<sup>[18]</sup>分别将桦木酸给予 MGC-803 细胞培养 48 h,在终浓度为 10~30 μg/ml 的范围内,MGC-803 细胞克隆形成率显著降低,生长抑制率明显升高,细胞增殖能力显著下降,细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,细胞 caspase-3、caspase-9 和 Cyt c 蛋白表达均显著上调,诱导细胞凋亡。本研究流式细胞仪检测结果提示,ODA 组神经胶质瘤细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞比溶剂对照组明显增加,G<sub>2</sub>M 期细胞显著减少,凋亡率依给药浓度的增加而升高。ELISA 检测结果显示,ODA 使神经胶质瘤细胞 caspase-9 表达上调,启动凋亡信号通路,导致神经胶质瘤细胞凋亡,进而发挥 ODA 抗肿瘤效应<sup>[19]</sup>。

本文实验探索 ODA 对神经胶质瘤细胞增殖抑

制作用机制。ODA 通过损伤细胞膜结构,增大细胞膜通透性,引起线粒体释放 Cyt-c,诱导神经胶质瘤细胞 P21、caspase-9 蛋白表达水平上调,使 PI3K、PKB/Akt、P53 水平下调,降低 PI3K-Akt 信号转导通路活性,阻滞细胞分裂周期,导致神经胶质瘤细胞凋亡和死亡。ODA 可作为神经系统肿瘤 P53、P21、PI3K、PKB/Akt 靶点治疗新的药物资源。

### 【参考文献】

- [1] Liu H, Wang J, Tao Y, *et al.* Curcumin inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 354-361.
- [2] Zou SJ, Chen ZF, Li M. Expression of PI3K and AKT2 in gastric cancer and its relationship with clinicopathological features and survival of patients [J]. *J Prac Oncol*, 2011, 26(4): 346-350.
- [3] Fu XQ, Feng JR, Zeng D, *et al.* PAK4 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk-dependent pathways [J]. *Biosci Rep*, 2014, 34(2): 59-67.
- [4] Shi J, Yao DM, Liu W, *et al.* Highly frequent PIK3CA amplification is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 50-61.
- [5] Guo D, Zhang B, Liu S, *et al.* Xanthohumol induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI3K/Akt/mTOR-kinase in human gastric cancer cells [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2018, 106: 1300-1306.
- [6] Zhou J, Pei Y, Chen G, *et al.* SPC24 regulates breast cancer progression by PI3K/AKT signaling [J]. *Gene*, 2018, 675: 272-277.
- [7] Corti F, Nichetti F, Raimondi A, *et al.* Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in biliary tract cancers; A review of current evidences and future perspectives [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 45-55.
- [8] Park S, Kim YS, Kim DY, *et al.* PI3K pathway in prostate cancer; All resistant roads lead to PI3K [J]. *BBA-Rev Cancer*, 2018, 1870(2): 198-206.

(下转第 58 页)

99b-5p 在缓解紫杉醇化疗后的神经毒性具有显著效果,本研究结果进一步丰富紫杉醇诱导神经毒性的机制。然而本实验的研究不足之处为未研究 miR-99b-5p 下游的靶基因,及靶基因介导的生理、病理进程。为进一步验证 NLRP3 在紫杉醇诱导的神经毒性中发挥的作用,待进一步采取沉默 NLRP3 以验证其是否能够成为紫杉醇化疗后遗症的潜在靶点。本研究将 miRNA 运用到疾病的治疗中,为紫杉醇诱导的神经毒性治疗提供新方法。

### 【参考文献】

- [1] Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(18): 2677-2681.
- [2] Son S, Shim DW, Hwang I, et al. Chemotherapeutic agent paclitaxel mediates priming of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1108-1108.
- [3] Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration [J]. *Neurotoxicology*, 2000, 21(3): 389-393.
- [4] 羽 依, 刘秀萍. Gasdermin E 诱导细胞焦亡的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 421-424.
- [5] Pieniazek A, Czepas J, Piasecka-Zelga J, et al. Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel and docetaxel [J]. *Adv Med Sci*, 2013, 58(1): 104-111.
- [6] Wang Z, Zhao Z, Yang Y, et al. MiR-99b-5p and miR-203a-3p function as tumor suppressors by targeting IGF-1R in gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10119.
- [7] Puzstai L, Mendoza TR, Reuben JM, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy [J]. *Cytokine*, 2004, 25(3): 94-102.
- [8] Collins TS, Lee LF, Ting PY. Paclitaxel up-regulates interleukin-8 synthesis in human lung carcinoma through an NF- $\kappa$ B and AP-1-dependent mechanism [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2000, 49(2): 78-84.
- [9] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [10] 姬瑞方, 卞学鹏, 刘蓓蓓, 等. 抗阻运动对胰岛素抵抗小鼠海马内焦亡相关蛋白的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(5): 456-461.
- [11] 杨张良, 徐慧琳, 程 茵, 等. 熊果酸对糖尿病小鼠心肌病变的作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(4): 309-312.
- [12] Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 179-188.
- [13] Woo SY. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1 $\beta$  by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway [J]. *Int Immunol*, 2012, 24(3): 147-158.
- [14] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [9] Zhong X, Wang AJ, Wang HY. DHA-inhibited proliferation through the PTEN /PI3K/Akt pathway in gastric cancer SGC 7901 cells [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2013, 40(4): 190-194.
- [10] Cao WG, Yang WP, Fan R, et al. MiR-34a regulates cisplatin-induced gastric cancer cell death by modulating PI3K/AKT/survivin pathway [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(2): 1287-1295.
- [11] 张洪英, 陈军宝, 卢宏柱. PI3K/Akt 信号通路在肿瘤血管形成中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2012, 52(47): 98-100.
- [12] Veloso M, Fritz W, Klaus K. P53 gene status and expression of p53, mdm2, and 21Waf1/Cip1 proteins in colorectal cancer [J]. *Virchows Arch*, 2000, 437(3): 241-247.
- [13] 李洪霞, 刘 芳, 夏俊华. miR-670-5p 对肺癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(5): 500-505.
- [14] 王 瑜, 何施燕, 朱若婷, 等. 紫草素对肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4): 415-418.
- [15] 丁 璐, 邵淑丽, 何孟奇, 等. 桦木酸对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(5): 495-499.
- [16] 陈亚楠, 邵淑丽, 何孟奇, 等. 桦木酸对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(6): 628-632.
- [17] 刘久鹏, 邵淑丽, 何孟奇, 等. 桦木酸对人胃癌 MGC-803 细胞增殖的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(3): 257-261.
- [18] 樊 华, 邵淑丽, 何孟奇, 等. 不同浓度桦木酸对人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4): 419-422.
- [19] Yu R, Yu BX, Chen JF, et al. Anti-tumor effects of atractylenolide I on bladder cancer cells [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2016, 35(40): 1-10.

(上接第 53 页)