

白藜芦醇增加甲状腺癌 SW579 细胞放射敏感性的机制

艾尼·沙塔尔¹, 张建庆², 丁伟¹, 刘思吟¹, 苏鹏程¹, 波拉提·沙依提^{1*}
(1. 新疆维吾尔自治区人民医院乳腺甲状腺科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院放疗科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: **目的** 考察白藜芦醇作为甲状腺癌 SW579 细胞辐射增敏剂的机制。**方法** MTT 法检测不同浓度白藜芦醇对 SW579 细胞的毒性, 克隆形成实验计算白藜芦醇作用 SW579 细胞后的细胞存活分数。将 SW579 细胞分为对照组、加药组、照射组和联合组, MTT 法和流式细胞术分别检测 SW579 细胞增殖、细胞周期和凋亡, Western blot 检测细胞增殖蛋白 Ki67、凋亡抑制蛋白 Survivin、DNA 损伤修复蛋白 NBS1 和 ATM 表达。**结果** 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇在 72 h 内对 SW549 细胞无细胞毒性的最大浓度。同一剂量照射下, 白藜芦醇处理组的 SW579 细胞的细胞克隆形成数和细胞存活分数均比照射组低。白藜芦醇和 X 射线联合使用可抑制细胞增殖、改变细胞周期和促进细胞凋亡, 同时抑制 Ki67、Survivin、NBS1 和 ATM 的表达。**结论** 白藜芦醇可通过抑制甲状腺癌 SW579 细胞增殖, 改变细胞周期和促进细胞凋亡进而增加放射敏感性。

关键词: 白藜芦醇; 甲状腺癌 SW579 细胞; 放射敏感性; X 射线

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0240-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.047

甲状腺癌是人类最主要的内分泌肿瘤, 其发病率逐年上升^[1], 且因甲状腺瘤细胞对放射线具有抗性, 从而导致患者放疗效果欠佳^[2-3], 如何提高甲状腺瘤细胞对射线的敏感性成为了甲状腺癌研究的主要方向。白藜芦醇(resveratrol)^[4]是从天然植物提取物中发现的一种具有广泛药理性质的天然抗毒素, 具有抗氧化效能^[5], 且能够阻止低密度脂蛋白的氧化, 因而具有潜在的预防心血管疾病、抗病毒、免疫调节以及预防癌症的作用。已经有研究证实白藜芦醇在肿瘤的发生发展中发挥重要功能^[6], 如白藜芦醇可抑制癌细胞增殖、抑制细胞周期进程、干扰信号转导通路、抑制癌基因表达、诱导细胞凋亡等。近些年来, 有研究发现白藜芦醇可提高多种肿瘤细胞对放射治疗的敏感性, 如在人咽鳞癌细胞^[7]和食管腺癌细胞^[8]中具有放射增敏作用, 但关于白藜芦醇对甲状腺癌细胞的增敏性研究仍较少。本研究拟检测白藜芦醇对甲状腺癌 SW579 细胞增殖、凋亡、放射增敏性的影响, 并深入探讨其分子机制, 为相关研究提供实验基础和理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物、试剂及仪器 白藜芦醇(纯度 $\geq 98\%$)购于美国 Sigma 公司。胎牛血清购于美国 Gibco 公司; L-15 培养基购于武汉博士德生物工程有限公司; MTT、DMSO 购于美国 Amersco 公司; 青霉素-链霉素溶液购于美国赛默飞公司; SDS-PAGE 试剂盒和 BCA 蛋白定量试剂盒均购于上海碧云天生物技术有限公司; 蛋白免疫印记实验中所用的一

抗和羊抗鼠二抗均购于美国 Santa Cruz 公司。常用试剂(甲醇、吉姆萨等)均购于广州豪凯生物科技有限公司。细胞培养板和培养瓶购于美国康宁公司; 23EX 医用直线加速器购于美国 Varian 公司; ELX800 酶标仪购于美国 Bio-Tek 公司; FACS Canto II 流式细胞仪购于美国 Bio-Rad 公司。

1.2 放射处理条件 室温照射; 源皮距(SSD) 100 cm; 照射视野面积 15 cm $\times$ 15 cm; 剂量率 3 Gy/min; 板底面覆盖 1.5 cm 厚的等效组织填充物。

1.3 细胞培养 SW579 细胞购于上海纪宁生物科技有限公司, 将 SW579 细胞培养于 L-15 完全培养基中(含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和链霉素), 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度的细胞培养箱中培养。

1.4 细胞分组 将对数生长的 SW579 细胞, 用胰蛋白酶消化为单细胞悬液, 设为对照组、加药组、照射组、联合组。加药组用 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理, 对照组细胞不做任何处理; 照射组用 2 Gy X 射线照射细胞; 联合组用 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇和 2 Gy X 射线照射处理。

1.5 MTT 实验检测白藜芦醇对 SW579 细胞的毒性 取对数生长期 SW579 细胞, 胰蛋白酶消化处理, 用含有 10% 胎牛血清的完全培养基终止消化, 制备细胞悬液, 密度为 $3\times 10^4/\text{mL}$, 以每孔 100 μL 接种至 96 孔板中, 继续培养, 细胞贴壁后, 将培养基更换为 0、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇, 细胞培养 24、48、72 h 后, 每孔加入 MTT 溶液 10 μL , 然后每孔加入 Formazan 溶解液,

收稿日期: 2020-02-14
作者简介: 艾尼·沙塔尔(1981—), 男(维吾尔族), 主治医师, 研究方向为乳腺、甲状腺疾病。Tel: 18599210550, E-mail: zero_32@qq.com
* 通信作者: 波拉提·沙依提(1983—), 男(维吾尔族), 主治医师, 研究方向为肿瘤外科。E-mail: b6mu1127@163.com

37 ℃振荡15 min,使结晶紫溶解,在 570 nm 波长处酶标仪检测各孔吸光度,并计算细胞存活率。对照组、加药组、照射组、联合组细胞按上述方法检测细胞存活率。

1.6 克隆形成实验检测白藜芦醇对 SW579 细胞辐射增敏作用 取对数生长期的 SW579 细胞,胰蛋白酶消化处理,用含有 10%胎牛血清的完全培养基终止消化,制备细胞悬液,密度为 $3\times 10^4/\text{mL}$,以每孔 100 μL 接种至 96 孔板中,继续培养,细胞贴壁后,将各孔用浓度为 0、25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理细胞,每组设置 5 个平行孔,24 h 后给予 0、1、2、4 Gy X 射线照射,继续培养 1 d 后,更换新鲜培养基,置于上述培养环境下继续培养 10~14 d,每隔 3 d 更换 1 次新鲜培养液,直至生成肉眼可见的细胞克隆为止。弃去培养基,PBS 清洗 3 次,2 mL 甲醇室温固定 10 min,弃去甲醇,等量吉姆萨染色液染色 30 min,在低倍光学显微镜下计数>50 个细胞的集落。克隆形成率 (planting efficiency, PE) = (克隆数/接种细胞数) $\times 100\%$,存活分数 (survial fraction, SF) = 照射剂量组的集落数/ (该组细胞接种数 $\times$ 未照射组 PE)。采用单击多靶模型拟合细胞存活曲线, $\text{SF} = 1 - [(1 - e^{-D/D_0}) \times N]$, $D_q = D_0 \times \ln N$ 。其中 D 为照射剂量 (Gy), D_0 为平均致死剂量, D_q 为准阈剂量 (代表存活的宽肩度), N 为外推值。放射增敏比 (sensitization enhancement ratio, SER) = 单纯照射组 D_0 /联合照射组 D_0 。

1.7 蛋白免疫印记实验 将对照组、加药组、照射组、联合组细胞离心,取细胞沉淀置于冰上,加适量细胞裂解液 (1 mL RIPA 裂解液加 10 μL 蛋白酶抑制剂,现配现用) 冰上裂解 30 min,4 ℃离心取上清,用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白浓度测定,取 20 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 的凝胶电泳,将蛋白转至 PVDF 膜上,用 5%脱脂奶粉于 4 ℃条件下过夜封闭,PBST 洗涤 3 次,加入相应的一抗,4 ℃孵育过夜,PBST 洗涤 3 次,37 ℃孵育二抗 1 h,PBST 洗涤 3 次,将配置好的 ECL 显色液加至膜上,在化学发光凝胶成像系统中显影,PVDF 膜再利用,用一抗、二抗去除液将 PVDF 膜上的抗体去除,重新封闭、孵育新的一抗、二抗,检测其他蛋白。

1.8 流式细胞仪检测细胞周期 对照组、加药组、照射组、联合组细胞培养 48 h 后收集细胞,并制备单细胞悬液,加入 3 mL 预冷的 70%乙醇固定,用缓冲液洗涤后加入核糖核酸酶 A (RNase A) 于 37 ℃水浴 30 min,加入碘化脒 (PI),避光 30 min,上机检测,重复 3 次。用流式细胞仪和 DNA 细胞周期分析软件对细胞周期进行检测分析。

1.9 流式细胞术检测细胞凋亡 对照组、加药组、照射组、联合组细胞培养 48 h 后用预冷的 PBS 漂洗 2 次,与 500 μL 结合缓冲液混匀。先加入 10 μL Annexin V-FITC,再加入 5 μL PI,混匀后避光孵育 10 min。用流式细胞仪检测细胞凋亡率。每组设 3 个复孔,实验重复 3 次。

1.10 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理,结果以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,单独白藜芦醇处理不同浓度各组之间采用单因素方差分析;进行不同放射剂量及不同浓度白藜芦醇

处理组间的均数比较采用两因素的方差分析;两组之间的均数比较采用配对 t 检验;均数之间两两比较采用 SNK- q 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

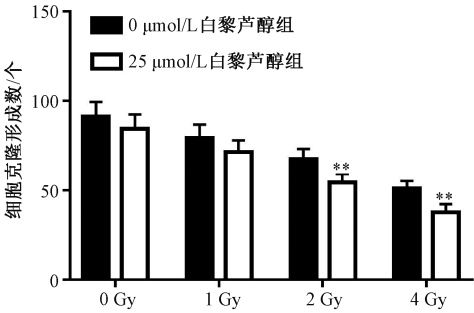
2.1 白藜芦醇对 SW579 细胞的细胞毒性检测 用不同浓度 (0、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 的白藜芦醇处理 SW579 细胞,于 24、48、72 h 时用 MTT 法检测 SW579 细胞的存活率,结果见表 1。由此可知,25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇在 72 h 内是对 SW549 细胞没有细胞毒性的最大浓度,因此后续实验均采用该浓度白藜芦醇作为辐射增敏实验的最佳药物浓度。

表 1 不同浓度白藜芦醇作用不同时间对 SW579 细胞存活率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

白藜芦醇/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	细胞存活率/%		
	24 h	48 h	72 h
0	100.00 $\pm$ 0.00	100.00 $\pm$ 0.00	100.00 $\pm$ 0.00
12.5	105.14 $\pm$ 8.14	103.27 $\pm$ 9.06	104.26 $\pm$ 8.45
25	98.69 $\pm$ 9.15	96.21 $\pm$ 7.64	92.46 $\pm$ 7.40**
50	79.08 $\pm$ 6.82**	80.29 $\pm$ 6.57**	76.82 $\pm$ 6.49**
100	73.55 $\pm$ 5.93**	67.65 $\pm$ 5.11**	43.89 $\pm$ 4.76**

注:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇组比较,** $P<0.01$ 。

2.2 白藜芦醇对 SW579 细胞的辐射增敏作用 用不同剂量 (0、1、2、4 Gy) 的 X 射线照射及 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 SW579 细胞,采用克隆形成实验研究白藜芦醇对 SW549 细胞的辐射增敏作用,见图 1,发现白藜芦醇处理 SW579 细胞后,2、4 Gy 剂量射线照射后细胞克隆形成数降低 ($P<0.01$);与对照组比较,加药组细胞用 0、1、2、4 Gy X 射线照射后,2、4 Gy 剂量射线照射后细胞存活分数降低 ($P<0.01$),表明白藜芦醇对 SW579 细胞有明显的辐射增敏作用,见表 2。最终,选择 2 Gy 剂量射线进行后续实验。



注:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇组比较,** $P<0.01$ 。

图 1 白藜芦醇对 SW579 细胞克隆形成的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

表 2 不同剂量射线干预后各组细胞存活分数 (SF) 值 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

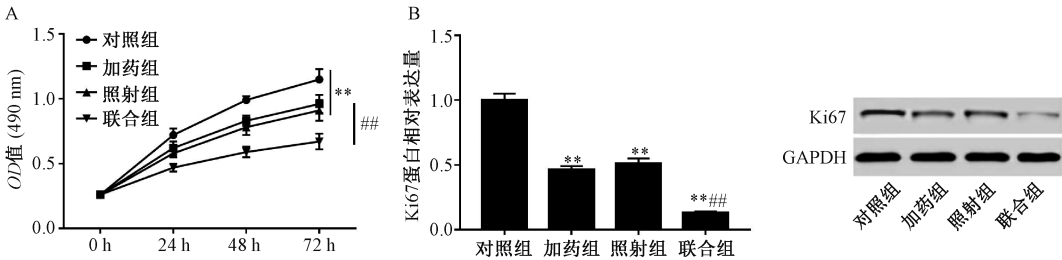
组别	0 Gy	1 Gy	2 Gy	4 Gy
对照组	0.82 $\pm$ 0.07	0.71 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.02
加药组	0.79 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.06*	0.26 $\pm$ 0.01**	0.07 $\pm$ 0.01**

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.3 白藜芦醇对 X 射线照射后 SW579 细胞增殖的影响 将细胞分为对照组、加药组 (25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇)、照射组 (2 Gy X 射线)、联合组 (25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇和

2 Gy X 射线), 分别于 24、48、72 h 用 MTT 法检测 SW579 细胞的活力, 见图 2A。结果显示, 与对照组比较, 照射组和加药组的细胞活力均降低 ($P<0.05$); 与照射组比较, 联合组 SW579 细胞的存活率降低 ($P<0.01$)。Western blot 检测 48 h 后对照组、加药组、照射组和联合组细胞中 Ki67

蛋白表达, 分别为 1.00 ± 0.05 、 0.46 ± 0.03 、 0.51 ± 0.04 、 0.13 ± 0.01 , 与对照组比较, 照射组和加药组细胞中 Ki67 蛋白表达均降低 ($P<0.01$); 与照射组比较, 联合组 SW579 细胞中 Ki67 蛋白表达降低 ($P<0.01$), 见图 2B。



注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与照射组比较, ## $P<0.01$ 。
图 2 白藜芦醇对 SW579 细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

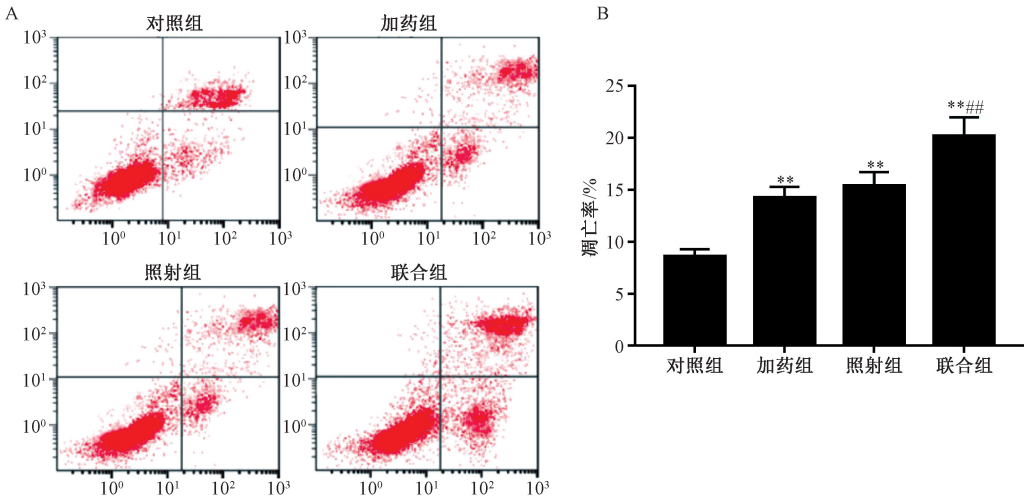
2.4 白藜芦醇对 X 射线照射后 SW579 细胞周期的影响
由表 3 可见, 与对照组比较, 加药组和照射组的 SW579 细胞周期发生变化, G0/G1 期细胞减少 ($P<0.01$), S 期细胞增加 ($P<0.01$), G2/M 期细胞减少 ($P<0.01$); 与照射组比较, 联合组细胞周期阻滞更显著, G0/G1 期细胞减少 ($P<0.01$), S 期细胞增加 ($P<0.01$), G2/M 期细胞减少 ($P<0.01$), 表明白藜芦醇和 X 射线联合作用抑制细胞周期行进的作用更为显著。

表 3 白藜芦醇联合射线对细胞周期的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

组别	细胞周期比例/%		
	G0/G1	S	G2/M
对照组	71.68±4.54	16.71±3.05	13.61±1.45
加药组	59.27±3.28**	30.17±2.41**	10.56±1.37**
照射组	61.87±2.13**	27.94±2.60**	10.19±1.39**
联合组	48.43±1.95**##	44.56±1.56**##	7.01±1.42**##

注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与照射组比较, ## $P<0.01$ 。
1.06%)、(15.37±1.34%)、(20.14±1.85%), 与对照组比较, 加药组和照射组细胞凋亡率均增加 ($P<0.01$); 与照射组比较, 联合组细胞凋亡率增加 ($P<0.05$)。

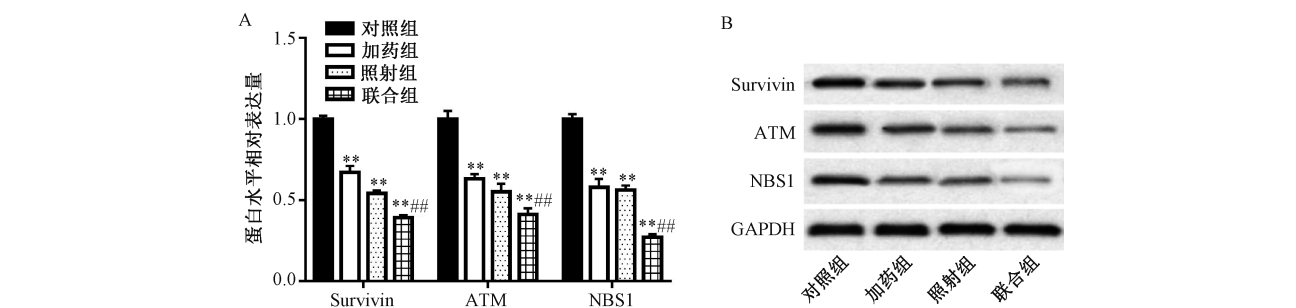
2.5 白藜芦醇对 X 射线照射后 SW579 细胞凋亡的影响
由图 3 可见, 流式细胞术检测对照组、加药组、照射组和联合组细胞的细胞凋亡率分别为 (8.56±0.72)%、(14.24±



注: 与对照组比较, ** $P<0.01$; 与照射组比较, ## $P<0.01$ 。
图 3 白藜芦醇联合 X 射线对 SW579 细胞凋亡的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

2.6 白藜芦醇对 X 射线照射后 SW579 细胞中 Survivin、ATM 和 NBS1 表达的影响
Western blot 检测 48 h 后对照组、加药组、照射组、联合组细胞中 Survivin、ATM 和 NBS1 表达情况, 见图 4。Survivin 蛋白表达量分别为 1.00 ± 0.02 、 0.67 ± 0.04 、 0.54 ± 0.02 、 0.39 ± 0.02 , ATM 蛋白表达量分别为 1.00 ± 0.05 、 0.63 ± 0.03 、 0.55 ± 0.05 、 0.41 ± 0.04 ,

NBS1 蛋白表达量分别为 1.00 ± 0.03 、 0.58 ± 0.05 、 0.56 ± 0.03 、 0.27 ± 0.02 。与对照组比较, 加药组和照射组中 Survivin、ATM、NBS1 蛋白表达均降低 ($P<0.01$); 与照射组比较, 联合组中 Survivin、ATM、NBS1 蛋白表达降低 ($P<0.01$), 表明白藜芦醇联合 X 射线抑制 SW579 细胞 Survivin、ATM 和 NBS1 的表达。



注：对照组比较，** $P<0.01$ ；与照射组比较，## $P<0.01$ 。

图 4 SW579 细胞中 Survivin、ATM 和 NBS1 表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=9$)

3 讨论

甲状腺癌是一种重要的内分泌肿瘤，单纯使用放射治疗方法不仅不能有效杀死癌细胞，还会对正常的组织和细胞造成一定危害。辐射增敏剂^[9]可通过增加甲状腺癌细胞的辐射敏感性进而提高放射治疗疗效，从而达到杀死癌细胞的目的。但当前的辐射增敏剂不仅造价高，且对正常组织细胞的毒副作用也较大，因此，研发和找到药效强、造价低的辐射增敏剂对提高甲状腺癌的放射治疗疗效具有重要意义。

白藜芦醇是从葡萄等植物中提取一种小分子化合物，具有防癌和抗癌的作用，可增加化学治疗药物的敏感性以及可增加辐射诱导的细胞凋亡^[10-12]，因此白藜芦醇可能具有辐射增敏作用，临床研究表明正常使用富含白藜芦醇的食物不仅能发挥其生理活性，而且具有一定安全性^[13]，这也为白藜芦醇成为潜在的辐射增敏剂提供了科学依据。本研究检测了不同剂量的白藜芦醇对甲状腺癌细胞 SW579 的细胞毒性作用，结果发现，在 72 h 内，白藜芦醇对甲状腺癌细胞 SW579 的无毒性最高剂量为 25 $\mu\text{mol/L}$ 。为了观察白藜芦醇对射线照射后甲状腺癌细胞 SW579 增殖的影响，本研究首先用 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇及不同剂量的 X 射线照射处理 SW579 细胞，克隆形成实验结果显示，与对照组比较，白藜芦醇可降低照射组细胞的克隆形成率和细胞存活分数。接着，采用 25 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇和 2 Gy 剂量射线处理 SW579 细胞，将其分为对照组、照射组、加药组和联合组，检测细胞增殖状况，MTT 结果显示，与放射组比较，白藜芦醇和 X 射线联合使用可降低细胞存活率。Ki67^[14-15]是与细胞增殖密切相关的蛋白，Western blot 检测结果发现，与单纯放射组比较，Ki67 在联合组 SW579 细胞中的表达降低，进一步表明藜芦醇可通过参与调控与细胞增殖相关的分子机制进而抑制 SW579 细胞的增殖，白藜芦醇对 SW579 细胞能够发挥明显的辐射增敏作用，具有成为辐射增敏剂的潜力。

放射增敏机制主要是通过影响细胞周期、促进肿瘤细胞凋亡和增加射线对肿瘤细胞的原发性损伤等生物学过程发挥作用的。细胞在接受射线照射后其细胞周期会发生改变，还可影响细胞凋亡^[16]。为了研究白藜芦醇的放射增敏机制，用流式细胞术分析 SW579 细胞的细胞周期和凋亡情

况。结果发现，与对照组比较，照射组和加药组 SW579 细胞周期发生变化，G0/G1 期比例降低，S 期比例增加，且细胞凋亡率增加；而与照射组比较，联合组中差异更为显著，表明白藜芦醇可加强 X 射线对 SW579 细胞周期的调控作用，以及可增加 X 射线诱导的细胞凋亡，表明白藜芦醇可通过改变细胞周期和促进细胞凋亡增加放射敏感性。Survivin^[17]是一种作用极强的凋亡抑制蛋白，可抑制细胞凋亡，参与细胞周期调控^[18]，NBS1^[19]是 DNA 损伤修复蛋白，ATM^[20]是与细胞周期调控和 DNA 损伤修复密切相关的蛋白，可作为细胞“生存因子”降低细胞对放射线和类射线细胞毒药物的敏感性。为了进一步探讨白藜芦醇促进细胞凋亡和改变细胞周期的机制。在后续研究中，通过 Western blot 检测 Survivin、NBS1 和 ATM 的表达，结果发现，与对照组比较，放射组和加药组细胞中 Survivin、NBS1 和 ATM 表达均降低；与照射组比较，联合组中蛋白表达差异更为显著，白藜芦醇加强了 X 射线对 Survivin、NBS1 和 ATM 表达的抑制作用。

综上所述，本研究初步探讨了白藜芦醇作为甲状腺瘤放射增敏剂的潜能，并进一步分析了白藜芦醇放射增敏的分子机制，白藜芦醇可增加 SW579 细胞对射线的敏感性，为临床上开发白藜芦醇作为甲状腺瘤放射增敏剂提供了科学依据。

参考文献：

[1] Mazzaferri E L, Jhian S M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [J]. *Am J Med*, 1994, 97(5): 418-428.

[2] Pezzi T A, Mohamed A S R, Sheu T, *et al.* Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the national cancer data base[J]. *Cancer*, 2017, 123(9): 1653-1661.

[3] 郭洪涛. 不同放射剂量对甲状腺癌术后残余癌的放疗效果及患者生存率情况的分析[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(2): 55-57.

[4] 李先宽, 李赫宇, 李 帅, 等. 白藜芦醇研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2568-2578.

[5] 王 红, 贾 明, 侯晓彤. 白藜芦醇的抗氧化抗炎作用和抗动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国医药*, 2016, 11(6): 932-935.

[6]

高 倩, 刘 卫, 唐 郡. 白藜芦醇抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 845-847.

[7]

邵 渊, 权 芳, 李宏慧, 等. 白藜芦醇对人咽鳞癌 FADU 细胞放射的增敏作用及其对细胞周期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6): 699-703.

[8]

胡 格, 朱 宇, 周月鹏, 等. 白藜芦醇联合放疗对食管癌细胞株凋亡的影响[J]. 江苏大学学报 (医学版), 2017, 27(3): 194-199.

[9]

冉晨曦, 何人可, 汤小玲, 等. 肿瘤放射治疗中辐射增敏剂的应用进展[J]. 山东医药, 2015, 55(3): 86-88.

[10]

韩军军, 张玉明, 潘学峰, 等. 白藜芦醇诱导肿瘤细胞凋亡研究进展[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2016, 18(12): 2176-2181.

[11]

屈艳丽, 顾 菲, 李 光. 白藜芦醇对 CNE-1 鼻咽癌细胞放射增敏效应的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(22): 1739-1743.

[12]

卢晨欣, 孙警辉, 伍春莲. 白藜芦醇与紫杉醇联合用药对人喉癌 Hep-2 细胞凋亡机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 476-483.

[13]

孙 颖, 黄明亮, 王 华. 白藜芦醇抗氧化性及安全性的研究进展[J]. 食品工业, 2013, 34(4): 177-180.

[14]

Pathmanathan N, Balleine R L. Ki67 and proliferation in breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(6): 512-516.

[15]

刘红英, 何青莲, 周大磊, 等. 穿心莲内酯对人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞增殖及细胞周期的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(23): 3511-3514.

[16]

陶银平, 赵国平. 放射增敏剂在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(9): 715-720.

[17]

Altieri D C. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(53): 8581-8589.

[18]

Chen W L, Zhong X, Wei Y, *et al.* TGF- β regulates survivin to affect cell cycle and the expression of EGFR and MMP9 in glioblastoma[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9): 7551.

[19]

Lou D I, Kim E T, Meyerson N R, *et al.* An intrinsically disordered region of the DNA repair protein Nbs1 is a species-specific barrier to herpes simplex virus 1 in primates[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(2): 178-188.

[20]

Min S W, Jo S J, Lee H S, *et al.* ATM-dependent chromatin remodeler Rsf-1 facilitates DNA damage checkpoints and homologous recombination repair[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(4): 666-677.

临床常用中药制剂对 OVCAR3 细胞的药效学比较

隗雅姿¹, 袁庆东², 肖向茜^{1*}, 杨怡姝¹, 李劲涛¹, 盛 望¹
(1. 北京工业大学, 北京 100124; 2. 北京市羊坊店医院, 北京 100038)

摘要: **目的** 比较临床常用中药制剂对 OVCAR3 细胞 OVCAR3 的药效学。**方法** 以采用实时无标记细胞分析 (RTCA) 检测榄香烯注射液、参芪扶正注射液、艾迪注射液、复方苦参注射液、消癌平注射液、康艾注射液、康莱特注射液对 OVCAR3 细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用, JC-1 检测上述药物对肿瘤细胞线粒体膜电位的影响, CCK8 法检测它们对正常细胞系 MRC-5 的毒性作用。**结果** 榄香烯注射液、消癌平注射液、复方苦参注射液、艾迪注射液抑制 OVCAR3 细胞增殖的 IC₅₀ 值分别为 (44.98±0.13) μ g/mL、(258.78±6.53) mg/mL、(121.73±1.23) mg/mL、(51.73±0.51) mg/mL, 中、高剂量榄香烯注射液有明显抑制 OVCAR3 细胞迁移的作用; 除康莱特注射液外, 其他药物都有一定程度抑制 OVCAR3 细胞侵袭的作用。榄香烯注射液、消癌平注射液在 IC₅₀ 剂量下作用 24 h 后, 可检测到线粒体膜电位的改变。榄香烯注射液、艾迪注射液 IC_{50(MRC-5)}/IC_{50(OVCAR3)} 均大于 1。**结论** 以 OVCAR3 细胞为对象时, 榄香烯注射液抗肿瘤作用最好, 其次是艾迪注射液。

关键词: 中药制剂; 卵巢癌细胞 OVCAR3; 抗肿瘤作用; 实时无标记细胞分析 (RTCA)

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0244-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.048

收稿日期: 2020-02-27

基金项目: 北京市教育委员会科技计划一般项目 (KM201910005004)

作者简介: 隗雅姿 (1995—), 女, 硕士生, 从事细胞生物学研究。Tel: 18311295709, E-mail: 18311295709@163.com

* 通信作者: 肖向茜 (1969—), 女, 博士, 副研究员, 从事药理学研究。Tel: 13661065972, E-mail: xiaoxq@bjut.edu.cn