

木香内酯对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响

吴仁瑞, 刘华峰, 汪琛, 钟琼(赣州市人民医院肿瘤科, 江西 赣州 341000)

摘要: 目的 探讨木香内酯(micheliolide, MCL)对结肠癌细胞增殖和凋亡的作用及潜在机制。方法 通过腹腔注射致癌剂氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)和饮用致炎剂葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)构建 AOM/DSS 小鼠结肠癌模型, 分别给予尾静脉注射 2.5 mg·kg⁻¹ 顺铂、MCL 0, 10, 20, 50 mg·kg⁻¹, 连续 30 d 记录小鼠存活率。取肿瘤组织, 称肿瘤质量。免疫组化检验小鼠肿瘤组织 Ki67 和胱天蛋白酶 3(caspase-3)蛋白表达水平, Western blotting 检测小鼠肿瘤组织 PTEN 蛋白表达量; 结肠癌细胞系 SW620 分别用含 10 μmol·L⁻¹ 顺铂、MCL 0, 2.5, 5, 10 μmol·L⁻¹ 培养基培养, 或转染 siPTEN 后在 MCL 0 和 10 μmol·L⁻¹ 培养基培养。BrdU 细胞增殖试验检测细胞增殖, 流式细胞术检测细胞凋亡, Western blotting 检测细胞增殖抗原(Ki67、PCNA)、细胞凋亡相关蛋白(cleaved caspase-3、Bcl-2、Bax)及 PTEN 蛋白表达量。结果 与模型组相比, MCL 增加小鼠生存率, 减轻肿瘤质量, 增加抑瘤率, 上调 PTEN 蛋白表达, 减少 Ki67 阳性细胞, 增加 caspase-3 阳性细胞($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与对照组相比, MCL 降低结肠癌细胞 BrdU 阳性细胞百分比, 下调 Ki67 和 PCNA 的表达量, 增加细胞凋亡率, 下调 Bcl-2 的表达量, 上调 Bax、cleaved caspase-3 和 PTEN 的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 抑制 PTEN 表达能逆转 MCL 对 SW620 细胞增殖和凋亡的作用($P<0.01$)。结论 MCL 抑制结直肠癌细胞增殖并诱导细胞凋亡, 这与上调 PTEN 表达有关。

关键词: 木香内酯; 结肠癌; PTEN; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)13-1559-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.13.004

引用本文: 吴仁瑞, 刘华峰, 汪琛, 等. 木香内酯对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1559-1565.

Effect of Micheliolide on Proliferation and Apoptosis of Colon Cancer Cells

WU Renrui, LIU Huafeng, WANG Chen, ZHONG Qiong(Department of Oncology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of micheliolide(MCL) on the proliferation and apoptosis of colon cancer cells and its potential mechanism. **METHODS** Azoxymethane(AOM)/dextran sodium sulfate(DSS) mouse colon cancer model was established by intraperitoneal injection of AOM and DSS. The mice were injected with cisplatin 2.5 mg·kg⁻¹, 0, 10, 20 and 50 mg·kg⁻¹ of MCL into the tail vein, respectively, and the survival rate was recorded for 30 d. Tumor tissues were taken and the tumors were weighed. Ki67 and caspase-3 protein expression levels in mouse tumor tissues were examined by immunohistochemistry, and PTEN protein expression in mouse tumor tissues was detected by Western blotting. Colon cancer cell line SW620 was cultured in medium containing cisplatin 10 μmol·L⁻¹, MCL 0, 2.5, 5, 10 μmol·L⁻¹, or transfected with siPTEN in MCL 0 and 10 μmol·L⁻¹, respectively. Cell proliferation was detected by BrdU cell proliferation assay, apoptosis was detected by flow cytometry, and cell proliferation antigen(Ki67, PCNA), apoptosis-related protein(cleaved caspase-3, Bcl-2, Bax) and PTEN protein expression were detected by Western blotting. **RESULTS** Compared with the model group, MCL increased the survival rate of mice, reduced tumor weight, increased tumor inhibition rate, up-regulated PTEN protein expression, decreased Ki67 positive cells, and increased caspase-3 positive cells($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the control group, MCL decreased the percentage of BrdU-positive cells, down-regulated the expression of Ki67 and PCNA, increased the apoptosis rate, down-regulated the expression of Bcl-2, and up-regulated the expression of Bax, cleaved caspase-3 and PTEN in colon cancer cells($P<0.05$ or $P<0.01$). Inhibition of PTEN expression could reverse the effects of costunolide on SW620 cell proliferation and apoptosis($P<0.01$). **CONCLUSION** MCL inhibits the proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer cells, which is related to the up-regulation of PTEN expression.

KEYWORDS: micheliolide; colon cancer; PTEN; proliferation; apoptosis

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划项目(20197378)

作者简介: 吴仁瑞, 男, 硕士, 副主任医师

Tel: 13507978355

E-mail: zhaoou24984176@163.com

结肠癌是最常见的消化道肿瘤之一,根据全球癌症数据显示,2018年新增结肠癌1 096 601例,总死亡数达551 269例^[1]。尽管癌症预防和早期筛查已经大大降低了结肠癌的发病率和死亡率,但有证据表明结直肠癌在年轻患者(<50岁)中的发病率有所增加^[2],结直肠癌仍然是威胁人类健康的重要癌种之一。木香内酯(micheliolide, MCL)是一种提取于木香等菊科植物的半萜烯内酯类小分子化合物,化学式为 $C_{15}H_{20}O_3$,是小白菊内酯(parthenolide, PTL)衍生物^[3],具有比PTL更稳定的化学结构。MCL具有抗氧化和减轻炎症反应的作用^[4],近年来研究还发现MCL具有抗肿瘤作用,如对胃癌^[5]、卵巢癌^[6]、胶质瘤^[7]、肺癌^[8]和乳腺癌^[9]均有一定程度的治疗效果^[10]。且已有研究表明,MCL通过抑制炎症来减轻氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠盐(azoxymethane/dextran sulfate sodium salt, AOM/DSS)诱导的结直肠癌发生^[11],但其对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响尚不清楚。本研究以结肠癌细胞SW620及结肠癌模型小鼠为研究对象,探究了MCL对结肠癌细胞增殖和凋亡的作用及分子机制。

1 材料

1.1 试剂

MCL(南京春秋生物有限公司,货号:68370-47-8;含量 $\geq 98\%$),用1%羧甲基纤维素钠溶解;顺铂(浙江联硕生物科技有限公司,货号:PHR1624;规格:100 mg;含量 $\geq 98\%$),用生理盐水溶解。

1.2 动物

SPF级BALB/c小鼠,6~8周龄,♂,体质量18~20 g,购于北京维通利华实验动物公司,实验动物生产许可证号:北京百善SCXK(京)2016-0006。实验大鼠在温度 $(25\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 、湿度50%左右、光/暗为12/12的动物饲养室,予普通饲料适应性喂养1周。

1.3 试剂和细胞

CCK-8细胞计数试剂盒(美国ZETA LIFE公司,货号:K009-500);胎牛血清(批号:12662011),DMEM培养基(批号:670087)和胰蛋白酶(批号:90057)均购于美国赛默飞世尔科技有限公司;结肠癌细胞系SW620(货号:TCHu101)购自中国科学院细胞库;正常人结肠成纤维细胞CCD-18Co(货号:

CL-0591)购自武汉普诺赛生命科技有限公司;BCA试剂盒(货号:P0012)购自碧云天生物科技公司;caspase-3抗体、cleaved caspase-3抗体、PTEN抗体、 β -actin抗体、山羊抗兔二抗、Alexa Fluor[®] 488荧光Anti-BrdU抗体均购自英国Abcam公司,货号分别为ab184787,ab32042,ab109454,ab8227,ab6721,ab220074;ECL发光试剂盒(Absin公司,货号:abs920);Lipofectamine[™] 2000转染试剂盒(赛默飞世尔公司,批号:11668019)。

1.4 仪器

BD FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司);Bio-Rad imark全自动酶标仪、Bio-Rad凝胶成像系统SYSTEM GelDoc XR+、Bio-Rad小型垂直电泳转印系统1658033均购于上海BIO-RAD公司。

2 方法

2.1 小鼠结肠癌模型建立及分组

参考文献的结肠癌造模方法^[11]:50只BALB/c小鼠腹腔注射 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 致癌剂AOM,正常饮食喂养5 d后,再以DSS处理2个周期,每个周期包含7 d 2.5% DSS处理期和14 d恢复期。定期观察小鼠的全身状况,在此期间,小鼠全部存活,全部患结肠癌。然后将其分为5组,分别每天给予尾静脉注射 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 顺铂(阳性对照药物)、等量的1%羧甲基纤维素钠(阴性对照),不同浓度MCL($10, 20, 50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[11],连续30 d,并记录小鼠存活率。30 d后,静脉注射戊巴比妥钠安乐处死小鼠,收集肿瘤组织供后续实验研究。

2.2 免疫组化检验小鼠瘤组织Ki67和caspase-3表达

按“2.1”项下方法处理小鼠的瘤组织,称重后用体积分数10%中性福尔马林固定。分别用体积分数30%,50%,70%,80%,95%和无水乙醇脱水2 h,然后用二甲苯处理1 h,脱水后的组织浸蜡4 h后包埋切片。切片放入 65°C 恒温箱中干燥烤片1 h,常温保存。二甲苯脱蜡,梯度酒精复水,3%过氧化氢 37°C 孵育15 min以阻断内源过氧化物酶,再置于 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 枸橼酸缓冲液水煮修复。一抗孵育过夜,PBS冲洗,二抗孵育,PBS冲洗,DAB反应染色,冲洗。苏木素复染,干燥封片拍照。

2.3 细胞培养

正常人结肠成纤维细胞CCD-18Co和结肠癌细胞SW620在 37°C ,5% CO_2 和含10%胎牛血清

的 DMEM 培养基中培养。待细胞贴壁生长形成致密细胞层时, 利用胰蛋白酶消化, 取生长状态良好的对数期细胞进行实验。CCD-18Co 细胞和结肠癌细胞 SW620 用含顺铂 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 MCL 2.5, 5, $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 培养基培养 48 或 72 h。

2.4 CCK8 法检测细胞存活率

将结肠癌 SW620 细胞接种于 96 孔板, 分别加入含 MCL 终浓度为 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的细胞培养基 $200 \mu\text{L}$, 各孔加入 $20 \mu\text{L}$ CCK-8 溶液, 避光培养 48 h, 培养完成后酶标仪检测 450 nm 处细胞的吸光值(A)。

2.5 BrdU 法检测细胞增殖

按“2.3”项下处理细胞置于 37°C , 含 5% CO_2 的孵箱中培养 72 h, 待细胞密度约至 50%~60%左右, 计数 BrdU 阳性细胞和蓝染细胞核数目, BrdU 阳性细胞所占百分比(%)=BrdU 阳性细胞数/总细胞数目 $\times 100\%$ 。

2.6 Western blotting 检测相关蛋白表达

取“2.1”项下小鼠瘤组织和“2.3”项下处理后的 SW620 细胞, 用含 1%PMSF 裂解液裂解, 然后在低温高速离心机中离心后取上清液, BCA 法测定蛋白质浓度并变性, 制备 8%的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至硝酸纤维膜上, 室温封闭 2 h, 4°C 敷一抗过夜, 洗涤后敷二抗, 洗净后, ECL 增强发光试剂显色, 于凝胶成像系统曝光, 显影定影后观察结果。以 β -actin 为内参蛋白, 使用 Quantity One 软件分析 5 组细胞中细胞增殖抗原 Ki67 和 PCNA、细胞凋亡相关目标蛋白 Bax、Bcl-2、cleaved caspase-3 及 PTEN 蛋白表达水平。

2.7 流式细胞术检测细胞凋亡

按“2.3”项下培养细胞 48 h 后收集 5 mL 细胞液于试管中, 试管中加入 $400 \mu\text{L}$ 的 $1\times$ Binding Buffer、 $5 \mu\text{L}$ FITC Annexin V, 室温孵化 15 min 后加入 $5 \mu\text{L}$ 的 PI, 在流式细胞仪中检测各组细胞的凋亡百分比。

2.8 siRNA 对 PTEN 基因表达的影响

经胰蛋白酶消化的 SW620 细胞接种于 6 孔板, 转染前 1 d 更换培养液(不含抗菌药物), 待细胞达 70%~90%的密度时利用 LipofectamineTM 2000 转染试剂盒将合成的 siPTEN 转染入 SW620 细胞, 转染步骤严格按照试剂盒说明书进行, 收集转染 48 h 的细胞用于实验研究。

2.9 统计学分析

采用 SPSS 20.0 和 Graphpad Prism 5.0 软件进行统计分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 MCL 对小鼠结肠癌的作用

与模型组相比, MCL 各剂量组和顺铂组小鼠生存率明显增加, 肿瘤质量明显减轻($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 抑瘤率明显增加, PTEN 蛋白表达明显上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Ki67 阳性细胞明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), caspase-3 阳性细胞明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图 1。

3.2 MCL 对结肠癌 SW620 细胞增殖的影响

浓度 $< 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MCL 对 CCD-18Co 细胞的存活率无明显影响, 浓度 $\geq 12 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MCL 会使 CCD-18Co 细胞存活率降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 但 MCL 浓度 $\geq 6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时明显降低 SW620 细胞存活率($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且随 MCL 的浓度上升, 细胞毒性增加。为排除药物对 CCD-18Co 细胞的不良反应, 选取浓度 $< 12 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MCL 继续实验。与对照组相比, 不同浓度的 MCL 和顺铂处理后视野内 BrdU 阳性 SW620 细胞百分比明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Ki67 和 PCNA 的表达量明显下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图 2。

3.3 MCL 对结肠癌 SW620 细胞凋亡的影响

与对照组相比, 不同剂量的 MCL 和顺铂处理后 SW620 细胞凋亡率明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Bcl-2 的表达量明显下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Bax 和 cleaved caspase-3 的表达明显上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图 3。

3.4 PTEN 过表达对 MCL 致结肠癌细胞增殖和凋亡作用的影响

与对照组相比, 不同剂量的 MCL 组 SW620 细胞 PTEN 的表达明显上调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), siPTEN 组 SW620 细胞 PTEN 的表达明显下调($P < 0.05$), BrdU 阳性细胞百分比明显升高($P < 0.05$), 凋亡率明显降低($P < 0.05$); 与 MCL($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组相比, MCL+siPTEN 组 SW620 细胞 PTEN 的表达明显下调($P < 0.01$), BrdU 阳性细胞百分比明显升高($P < 0.01$), 凋亡率明显降低($P < 0.01$)。结果见图 4。

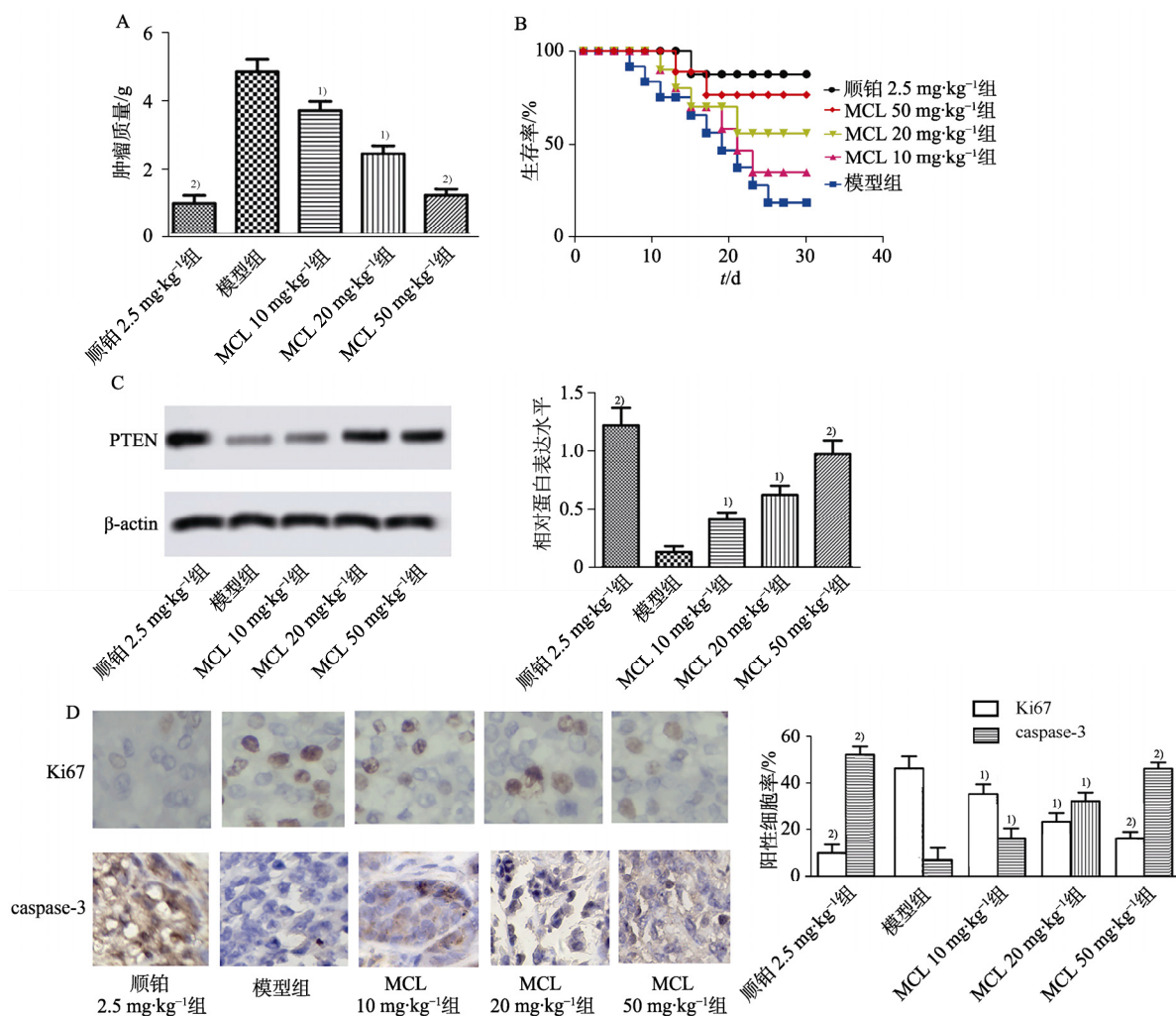


图 1 木香内酯对小鼠结肠癌抑制作用($n=10$)

A-肿瘤质量; B-小鼠生存率; C-Western blotting 检测 PTEN 蛋白表达水平; D-免疫组化检测 Ki67、cleaved caspase-3 表达水平; 与模型组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 1 Inhibitory effect of micheliolide on colon cancer in mice($n=10$)

A-tumor weight; B-mouse survival rate; C-PTEN protein expression level detected by Western blotting; D-Ki67 and cleaved caspase-3 expression level detected by immunohistochemistry; compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

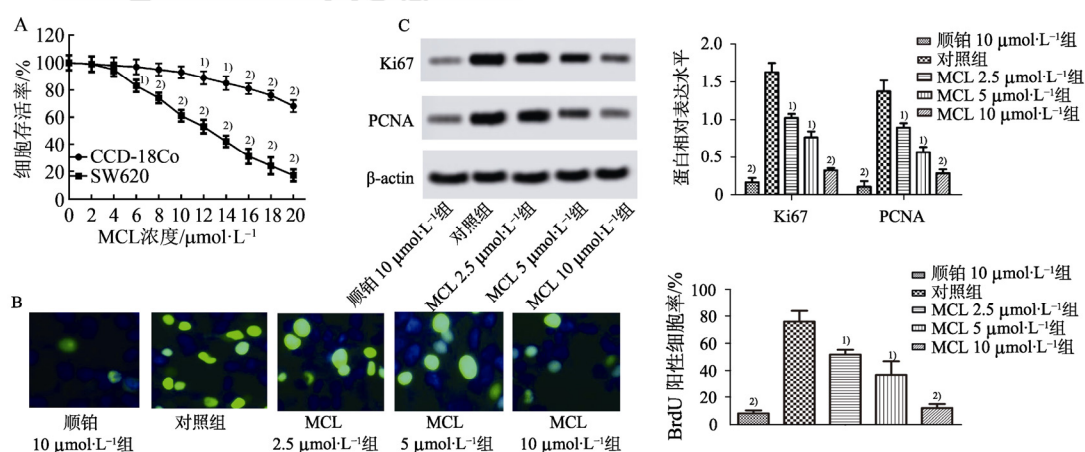


图 2 木香内酯对结肠癌细胞存活和增殖的影响($n=10$)

A-CCK8 法检测细胞存活率; B-BrdU 法检测细胞增殖; C-Western blotting 检测 Ki67 和 PCNA 蛋白表达水平; 与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Effect of micheliolide on the survival and proliferation of colon cancer cells($n=10$)

A-cell survival rate was measured by CCK8 method; B-Cell proliferation was detected by BrdU method; C-Ki67 and PCNA protein expression levels were detected by Western blotting; Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

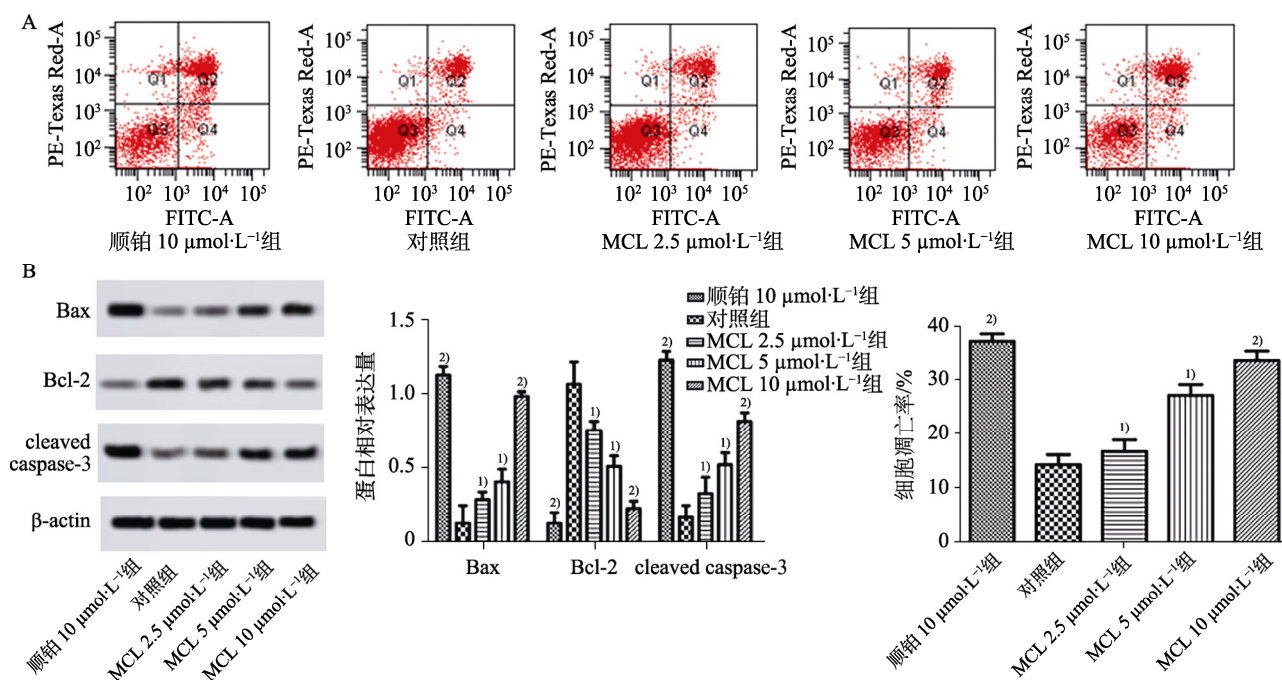


图 3 木香内酯对结肠癌细胞凋亡的影响($n=10$)

A-流式检测细胞凋亡率; B-Western blotting 检测 Bcl-2、Bax 和 cleaved caspase-3 蛋白表达水平; 与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect of micheliolide on apoptosis of colon cancer cells($n=10$)

A-apoptosis rate was detected by flow cytometry; B-Bcl-2, Bax and cleaved caspase-3 protein expression levels were detected by Western blotting; Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

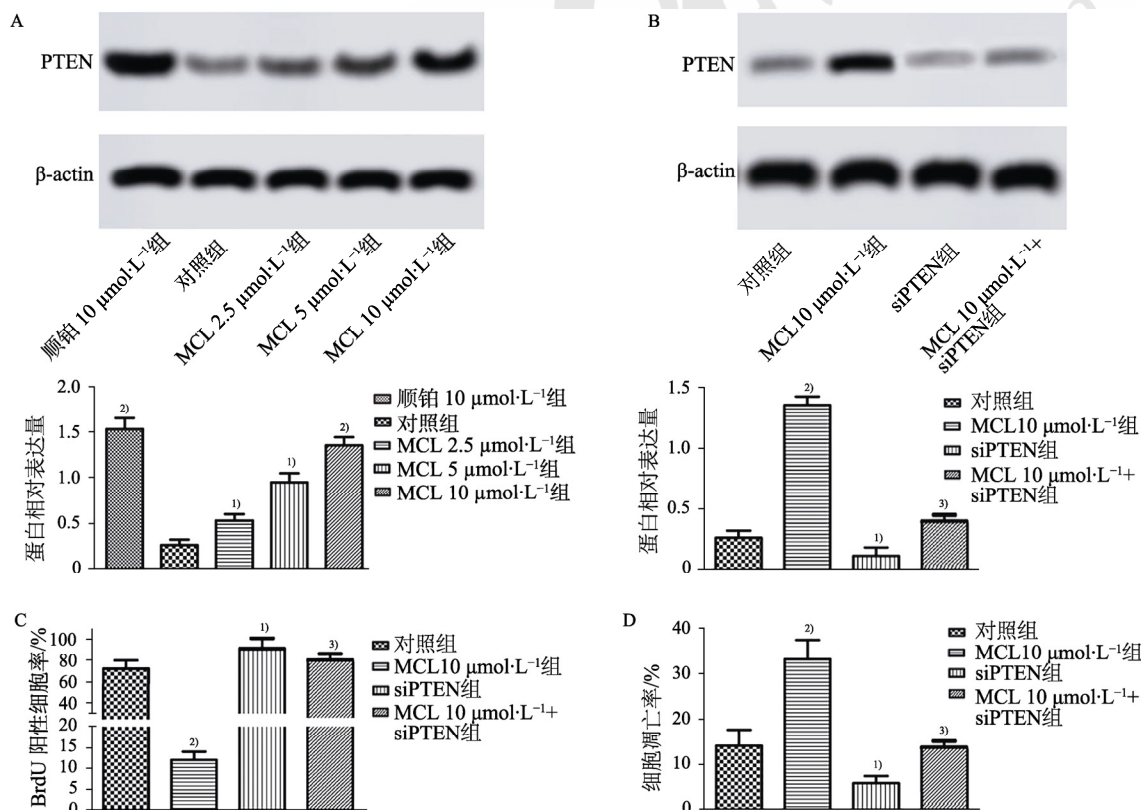


图 4 PTEN 过表达对木香内酯对结肠癌细胞增殖和凋亡作用的影响($n=10$)

A~B-Western blotting 检测 PTEN 蛋白的表达水平; C-BrdU 法检测细胞增殖; D-流式检测细胞凋亡; 与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与 MCL10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组相比, ³⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 4 Effect of PTEN overexpression on the effect of micheliolide on proliferation and apoptosis of colon cancer cells($n=10$)

A-B-PTEN protein expression level detected by Western blotting; C-cell proliferation detected by BrdU method; D-apoptosis detected by flow cytometry; Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with the MCL(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) group, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

本研究体内试验结果表明, MCL 能减轻结肠癌肿瘤质量, 延长结肠癌小鼠生存期。目前, 结肠癌主要借助包括铂类药物为主的化疗联合或不联合靶向药物进行治疗^[11], 在临床上取得了较大的进展, 结合结肠癌的预防和早期筛查, 已经大大降低了结肠癌的发病率和死亡率^[12]。但是, 铂类药物易引起较强不良反应并容易产生耐药, 严重影响预后效果^[13]。而 MCL 是以 PTL 为原料合成的倍半萜内酯类化合物, 也存在于菊科植物中药木香中, 其不良反应小。且本文研究结果显示, 相同浓度的 MCL 对正常人结肠成纤维细胞 CCD-18Co 不良反应比结肠癌细胞 SW260 的小。

结肠癌的发展与结肠癌细胞的快速无限增殖和有序凋亡的抑制密切相关, 有效抑制结肠癌细胞的增殖并诱导结肠癌细胞凋亡可以有效预防结肠癌的发展。如肉桂醛(E)能抑制结肠癌细胞增殖并诱导凋亡, 是一种具有发展潜力的抗结肠癌药物^[14]。本研究结果表明, MCL 能抑制结肠癌 SW260 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并下调 Ki67、增殖细胞核抗原、Bcl-2 蛋白表达, 上调剪切的 caspase-3、Bax 和 PTEN 蛋白表达。

PTEN 抑癌基因位于人类第十号染色体 10q23.31, 它编码具有磷脂和蛋白质的双重磷脂酶活性的 PTEN 蛋白, PTEN 蛋白能促进 PIP2 向 PIP3 的转化发生逆转, 从而阻断 AKT 及其下游激酶活性, 进而抑制 PI3K/AKT 信号通路, 防止细胞过度增殖^[15-17]。此外, PTEN 基因的抗癌功能还表现为选择性抑制有丝分裂原激活蛋白激酶 MAPK 调节细胞增殖分化和凋亡^[18]。PTEN 的表达下调在包括结肠癌在内的许多癌症的发生、发展及转移过程中起着重要作用^[19]。Zhang 等^[20]利用免疫组化研究原发性结肠癌手术标本组织细胞, 发现随着肿瘤的浸润和转移, PTEN 蛋白表达下降, 且 PTEN 基因表达与肿瘤病理特征具有明显相关性。PTEN 基因的表达本身具有成为治疗大肠癌靶点的价值。在本研究中, 抑制结肠癌细胞 SW260 的 PTEN 基因的表达使 PTEN 蛋白表达下调, 导致细胞增殖水平上升, 细胞凋亡水平下降。同时发现, 抑制 PTEN 基因逆转了 MCL 对结肠癌 SW260 细胞增殖和凋亡的作用。

综上所述, MCL 抑制结肠癌细胞增殖并诱导细胞凋亡, 这与上调 PTEN 表达有关。这为 MCL

的利用提供了新的参考数据, 为结肠癌的治疗奠定了新的基础。

REFERENCES

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] LI Y, DAI Y, XIA YF. Research progress on variations of endogenous metabolites and intestinal bacteria in ulcerative colitis[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2017, 31(9): 907-913.
- [3] PENG F, LI H, LI S, et al. Micheliolide ameliorates renal fibrosis by suppressing the Mtdh/BMP/MAPK pathway[J]. Lab Invest, 2019, 99(8): 1092-1106.
- [4] LEI X, LI S, LUO C, et al. Micheliolide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by modulating the mROS/NF- κ B/NLRP3 axis in renal tubular epithelial cells[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020(2): 1-12. Doi: 10.1155/2020/3934769.
- [5] TANG X, DING Q, CHEN C, et al. Micheliolide inhibits gastric cancer growth *in vitro* and *in vivo* via blockade of the IL-6/STAT3 pathway[J]. Pharmazie, 2019, 74(3): 175-178.
- [6] QI Z, LI Y H, DING Y H, et al. Study of effects of micheliolide on ovarian cancer cell lines and its mechanism[J]. Chin J Obstet Gynecol(中华妇产科杂志), 2016, 51(9): 688-692.
- [7] FENG D, LIU M, LIU Y, et al. Micheliolide suppresses the viability, migration and invasion of U251MG cells via the NF κ B signaling pathway[J]. Oncology Letters, 2020, 20(4): 67. Doi: 10.3892/ol.2020.11928.
- [8] MENG W, YAO K T. Study on the mechanism of lignanol inhibiting the growth of lung cancer cell H460[J]. J Med Postgrad(医学研究生学报), 2017, 1(9): 932-936.
- [9] JIA Y, ZHANG C, ZHOU L, et al. Micheliolide overcomes KLF4-mediated cisplatin resistance in breast cancer cells by downregulating glutathione[J]. Onco Targets Ther, 2015(8): 2319-2327.
- [10] VIENNOIS E, XIAO B, AYYADURAI S, et al. Micheliolide, a new sesquiterpene lactone that inhibits intestinal inflammation and colitis-associated cancer[J]. Lab Invest, 2014, 94(9): 950-965.
- [11] SUN Q S, SUN L S, XU J L, et al. Expression levels of AKT2 and Annexin A1 in tissues of patients with colon cancer and their clinical significance[J]. J Mol Diagn Ther(分子诊断与治疗), 2019, 11(3): 194-197.
- [12] LI W, WANG Q L. Research progress on specific targeted drug delivery system for inflammatory bowel disease[J]. J Med Mol Bio(医学分子生物学杂志), 2018, 15(3): 176-180.
- [13] TIAN T, HU W W, LIU M H, et al. Correlative factors of colon polyps and metabolic syndrome in melanosis[J]. Med J Chin PLA(解放军医学), 2019, 15(7): 59-63.

- [14] ZENG Q Y, ZHANG W J, ZHANG Y, et al. Effects of cinnamon oil active ingredient (E)-cinnamaldehyde on the proliferation and apoptosis of colon cancer cells[J]. Chin J Clin Pharm Ther(中国临床药理学与治疗学), 2019, 2(9): 338-340.
- [15] CAI M L, LI X L, LIU G. Effect and mechanism of dexmedetomidine on osteosarcoma cell invasion and migration ability by regulating PTEN-PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Med Mol Bio(医学分子生物学杂志), 2019, 16(1): 35-40.
- [16] DU X H, SHI G, LU D H, et al. The Expression of microRNA-221 in endometriosis and its impact on endometrial stromal cells[J]. J Sichuan Univ, Med Sci Ed(四川大学学报: 医学版), 2018, 49(4): 546-550.
- [17] GUO C L, CHEN H W, ZHAO G A, et al. Estradiol promotes autophagy through the PTEN/AKT signaling pathway to participate in coronary artery disease[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(19): 2380-2386.
- [18] DONG J, ZHANG J, WANG Q J, et al. Expression of PTEN and TGF- β 1 in epithelial ovarian cancer and their clinical significance[J]. Clin Misdiagn Misther(临床误诊误治), 2019, 32(7): 92-96.
- [19] WANG L, YU Z R, REN S Y, et al. Metabolic reprogramming in colon cancer reversed by DHTS through regulating PTEN/AKT/HIF1 α mediated signal pathway[J]. Biochim et Biophys Acta BBA-Gen Subj, 2018, 1862(10): 2281-2292.
- [20] ZHANG L L, MU G G, DING Q S, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) represses colon cancer progression through inhibiting Paxillin transcription via PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. J Biol Chem, 2015, 290(24): 15018-15029.
- 收稿日期: 2020-10-10
(本文责编: 李艳芳)