

# 阿司匹林降低肺癌脑转移及其可能机制研究\*

唐明科<sup>1</sup>, 孙月明<sup>1</sup>, 秦丽娟<sup>1△</sup>, 贾永森<sup>2</sup>, 张田<sup>1</sup>, 张伟<sup>1</sup>

1. 华北理工大学基础医学院 生理教研室(唐山 063000); 2. 华北理工大学中医学学院 中医系(唐山 063000)

**【摘要】** 目的 明确前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)在肺癌脑转移过程中的作用,并探讨阿司匹林(PGE<sub>2</sub>抑制剂)降低肺癌脑转移的可能机制。方法 体外细胞培养,放射免疫法测定给予阿司匹林(8 mmol/L)后不同时间点肺癌细胞培养液中 PGE<sub>2</sub> 质量浓度的变化;将肺癌细胞和阿司匹林(8 mmol/L)加入 Transwell 构建的体外血脑屏障模型上室后,Western blot 法动态检测脑微血管内皮细胞内 occludin 蛋白的表达水平;通过辣根过氧化物酶检测体外血脑屏障模型的通透性改变,Hemocytometer 法计数通过体外血脑屏障模型的肺癌细胞数。建立肺癌脑转移动物模型,观察阿司匹林对裸小鼠肺癌脑转移发生率的影响。结果 在细胞水平上研究发现,给予阿司匹林后,肺癌细胞培养液内 PGE<sub>2</sub> 质量浓度降低,于阿司匹林作用 120 min 时降至最低。模型中脑微血管内皮细胞 occludin 蛋白的表达于阿司匹林作用后增加,且于阿司匹林作用 120 min 时增加程度最大。与此同时,模型中血脑屏障通透性和肺癌细胞透过血脑屏障的数量亦于给予阿司匹林 120 min 时降至最低值。动物模型观察发现,阿司匹林可以明显降低肺癌脑转移的发生率( $P < 0.05$ )。结论 阿司匹林可以降低肺癌脑转移的发生,其作用机制可能为阿司匹林抑制肺癌细胞释放 PGE<sub>2</sub>,进而上调紧密连接蛋白 occludin 的表达,从而降低了血脑屏障的通透性。

**【关键词】** 肺癌 肺癌脑转移 阿司匹林 前列腺素 血脑屏障 Occludin 蛋白

**Effect of Aspirin on Brain Metastasis of Lung Cancer and Its Possible Mechanism** TANG Ming-ke<sup>1</sup>, SUN Yue-ming<sup>1</sup>, QIN Li-juan<sup>1△</sup>, JIA Yong-sen<sup>2</sup>, ZHANG Tian<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1</sup>. 1. Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; 2. Department of Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

△ Corresponding author, E-mail: qinlj20012003@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine the effect of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) on brain metastasis of lung cancer, and to explore the possible mechanism of aspirin (PGE<sub>2</sub> inhibitor) reducing brain metastasis of lung cancer. **Methods** Radioimmunoassay was performed to measure the expression level of PGE<sub>2</sub> in cell supernatant collected from cells treated with or without aspirin (8 mmol/L) at different time points. After establishing *in vitro* blood-brain barrier (BBB) model using Transwell, lung cancer cells was added to upper chamber of transwell and was then treated with aspirin (8 mmol/L). Western blot was used to examine the expression of occludin protein in brain microvascular endothelial cells. The permeability changes of BBB model *in vitro* were determined using horseradish peroxidase. The number of lung cancer cells passing through BBB model *in vitro* was counted with Hemocytometer. Effect of aspirin on brain metastasis of lung cancer was observed in nude mice in the animal level. **Results** PGE<sub>2</sub> level decreased and reached minimum level 120 min after aspirin treatment in lung cancer cells culture fluid. Occludin expression increased and reached maximum level 120 min after aspirin treatment in brain microvascular endothelial cells. At the same time, permeability of BBB and number of lung cancer cells passing through BBB also reached the lowest value 120 min after aspirin treatment. Aspirin significantly reduced the incidence of brain metastasis of lung cancer in animal model. **Conclusion** Aspirin reduced occurrences of the brain metastasis of lung cancer in animal model, which may be caused by inhibition of PGE<sub>2</sub> released by lung cancer cells and upregulation of occludin expression therefore leading to decrease in BBB permeability.

**【Key words】** Lung cancer Brain metastasis of lung cancer Aspirin Prostaglandin Blood-brain barrier Occludin protein

\* 国家自然科学基金(No. 81101912)、河北省高等学校科学技术研究项目(No. ZD20160082)、河北省中医药管理局中医药类科研项目(No. 2014195)和河北省卫生厅科学研究基金项目(No. 20170901)资助

△ 通信作者, E-mail: qinlj20012003@163.com

肺癌是一种常见的肺部恶性肿瘤,肺癌脑转移是肺癌常见的并发症,其中小细胞肺癌初诊脑转移的发生率为10%,有些患者甚至以脑转移瘤为首诊而被发现<sup>[1]</sup>。发生了脑转移的肺癌患者往往预后差,致死致残率高<sup>[2-4]</sup>。因此,明确肺癌脑转移的分子机制并找到一种可以控制肺癌发生脑转移的方法具有重要的临床意义。最近有研究表明,使用低剂量的阿司匹林可以降低肺癌的转移<sup>[5]</sup>,但其确切机制尚未弄清。肺癌组织中前列腺素 E2(PGE2)活性明显高于正常肺组织,且 PGE2 可以开放血脑屏障<sup>[6]</sup>,因此,本研究旨在探讨阿司匹林是否可通过影响肺癌细胞释放 PGE2、降低血脑屏障通透性从而抑制肺癌脑转移,为临床肺癌脑转移的防治提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器

A549 肺癌细胞株、人肺上皮细胞株、星形胶质细胞株、培养基,购自中国医学科学院基础医学研究所基础医学细胞中心;0.4  $\mu\text{m}$  孔径的 Transwell 购自美国 Millipore 公司;PGE2 放射免疫试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司;山羊抗大鼠 occludin 抗体购自 Santa Cruz 公司;电泳仪(DYY-TB,北京六一仪器厂)、半干式碳板转移电泳槽(DYY-III 40C,北京六一仪器厂)、凝胶成像分析系统(Bio-Rad,美国)、生物分子成像仪(Bio-Rad,美国)。

### 1.2 A549 肺癌细胞株、人肺上皮细胞株和星形胶质细胞株的培养

A549 肺癌细胞株、人肺上皮细胞株和星形胶质细胞株均用含有 15% 胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基培养,置于 37  $^{\circ}\text{C}$  孵箱内孵育,并通以体积分数为 5% 的  $\text{CO}_2$ 。

### 1.3 原代脑微血管内皮细胞的培养

新生 Wistar 大鼠 4 只(凯学生物科技有限公司),用 75% 酒精消毒后断头取脑,鼠脑置于预冷的 D-Hank's 液中,皮质经玻璃匀浆器匀浆后加入 15% 葡聚糖 10 mL,离心后获得的底部“血管段”加入 4 mL 含 20% FBS 的 DMEM 及 1 mL 质量浓度为 5 mg/mL 的 II 型胶原酶,37  $^{\circ}\text{C}$  水浴孵育 10 min,1 000 r/min 离心 5 min 后弃上清,用 DMEM 培养液轻柔吹打均匀后接种于已涂基质的一次性培养皿中,同时加入 150~200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  内皮细胞生长因子(ECGS),培养箱内静置培养至细胞生长较密集后

进行传代培养。

### 1.4 血脑屏障模型的制备

将星形胶质细胞调整密度为  $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ ,取 200  $\mu\text{L}$  种植于 Transwell 膜的下侧,培养 4 h 后将培养池置于 12 孔培养板上继续培养,待星形胶质细胞增殖至培养皿的 80% 时,取传代的原代脑微血管内皮细胞种植于 Transwell 膜上室继续培养,直至两种细胞在 Transwell 膜两侧分别呈单层生长。

### 1.5 放射免疫法测定培养液内 PGE2 的质量浓度

当 A549 肺癌细胞、人肺上皮细胞分别增殖至培养皿的 80% 后(培养条件:37  $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数为 5% 的  $\text{CO}_2$ ),采用放射免疫法检测两种细胞培养液内 PGE2 的质量浓度。再将肺癌细胞分为实验组和对照组,实验组肺癌细胞用阿司匹林(Sigma 公司,8 mmol/L)处理,对照组肺癌细胞未用阿司匹林处理,两组细胞分别于阿司匹林处理 10 min、30 min、60 min、120 min、180 min 和 240 min 时采用放射免疫法检测培养液内 PGE2 质量浓度,操作过程严格按照操作指南进行。

### 1.6 Western blot 法动态检测脑微血管内皮细胞内 occludin 的表达水平

血脑屏障模型 Transwell 小室上层加入 A549 肺癌细胞悬液( $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ ),实验分组同 1.5。分别于阿司匹林(8 mmol/L)作用后的不同时间点(10 min、30 min、60 min、120 min、180 min 和 240 min),采用 Western blot 法检测脑微血管内皮细胞内 occludin 的表达水平。Occludin 抗体浓度为 1:50,以  $\beta$ -actin 作为内参照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果以光密度值表示,以目的条带光密度值与内参条带光密度值的比值作为目的蛋白的相对表达量。

### 1.7 辣根过氧化物酶(HRP)测定血脑屏障的通透性

血脑屏障模型 Transwell 小室上层加入 A549 肺癌细胞悬液( $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ ),实验分组同 1.5。分别于阿司匹林(8 mM/L)作用后的不同时间点(10 min、30 min、60 min、120 min、180 min 和 240 min),去除上室液体,将 Transwell 移入到一新的 12 孔板上,加入 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  HRP,作用 2 h 后取下室液体,酶标仪测定 492 nm 处的吸光度(A)值,由制作的标准曲线计算出下室 HRP 的质量浓度,以此来评估血脑屏障通透性。

### 1.8 Hemocytometer 法计数 Transwell 下室的肺癌细胞数

血脑屏障模型 Transwell 小室上层加入 A549 肺癌细胞悬液( $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ ),实验分组同 1.5。分别于阿司匹林(8 mmol/L)作用后的不同时间点(10 min、30 min、60 min、120 min、180 min 和 240 min)收集 Transwell 下室的细胞, hemocytometer 法计数肺癌细胞数。

1.9 阿司匹林对肺癌脑转移发生率的影响

BALB/c 裸小鼠(上海斯莱克实验动物有限责任公司)经 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,裸鼠尾部皮肤常规 75% 酒精消毒,将肺癌细胞悬液经裸鼠尾静脉注入 100  $\mu\text{L}$ ( $1 \times 10^6$  个肿瘤细胞)。尾静脉注入肿瘤细胞 30 min 后,实验组的裸小鼠每日采用 250 mg/kg 阿司匹林灌胃,对照组用等体积生理盐水代替阿司匹林。接种肺癌细胞 5 周后处死裸鼠,取出完整的脑组织进行原代培养,获得肿瘤上皮细胞者视为肺癌脑转移阳性。

1.10 统计学方法

PGE2 质量浓度、occludin 的蛋白表达水平、血

脑屏障通透性、肺癌细胞数以及肺癌脑转移发生率均以  $\bar{x} \pm s$  表示。两样本均数间比较采用配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌细胞和肺上皮细胞培养液内 PGE2 的质量浓度

结果发现,肺癌细胞培养液内 PGE2 质量浓度均值为  $(98.6 \pm 2.5) \mu\text{g/L}$ , 高于肺上皮细胞  $[(1.4 \pm 0.7) \mu\text{g/L}]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

2.2 阿司匹林对肺癌细胞培养液内 PGE2 质量浓度的影响

给予阿司匹林处理 30~240 min 时,肺癌细胞培养液内 PGE2 质量浓度较对照组降低 ( $P < 0.05$ ),于阿司匹林作用 120 min 时降至最低水平。见表 1。

2.3 脑微血管内皮细胞内 occludin 的表达水平

表 1 给予阿司匹林后不同时间点肺癌细胞培养液中 PGE2 质量浓度的变化/ $(\mu\text{g/L})$

Table 1 PGE2 in supernatant of lung cancer cells treated with or without aspirin at different time points/ $(\mu\text{g/L})$

Group	n	t/min					
		10	30	60	120	180	240
Control	15	91.13 $\pm$ 0.11	90.54 $\pm$ 0.10	91.28 $\pm$ 0.21	90.87 $\pm$ 0.20	90.49 $\pm$ 0.10	91.15 $\pm$ 0.51
Aspirin	15	84.23 $\pm$ 0.13	77.53 $\pm$ 0.29*	62.46 $\pm$ 0.87*	16.34 $\pm$ 0.59**	40.76 $\pm$ 0.23*	58.27 $\pm$ 0.21*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. control group

给予阿司匹林处理后,脑微血管内皮细胞内 occludin 蛋白的表达水平于 60 min 较对照组开始增加 ( $P < 0.05$ ),120 min 达峰值 ( $P < 0.01$ ),其后随时间推移而减少。见附图、表 2。

2.4 血脑屏障的通透性变化

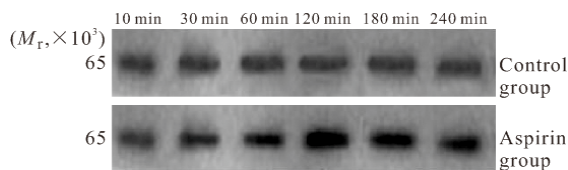
阿司匹林作用于血脑屏障模型 120 和 180 min 时,与对照组相比,血脑屏障通透性降低 ( $P < 0.05$ ),且于 120 min 时降低最明显。见表 3。

2.5 穿透至 Transwell 下室的肺癌细胞数变化

给予阿司匹林后 60~240 min,跨过体外血脑屏障模型的肺癌细胞数与对照组相比有所减少 ( $P < 0.05$ ),且于 120 min 时 A549 细胞的通过率最低。见表 4。

2.6 阿司匹林对肺癌脑转移发生率的影响

给予阿司匹林组的裸小鼠肺癌脑转移发生率为 12%  $\pm$  2%,给予生理盐水组的裸小鼠肺癌脑转移发生率为 87%  $\pm$  6%,两组裸小鼠肺癌脑转移发生率相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),即阿司匹林



附图 脑微血管内皮细胞内 occludin 蛋白的表达水平

Fig Expression level of occludin in brain microvascular endothelial cells

表 2 脑微血管内皮细胞内 occludin 蛋白的表达水平

Table 2 Expression levels of occludin in brain microvascular endothelial cells

Group	n	t/min					
		10	30	60	120	180	240
Control	15	0.242 $\pm$ 0.02	0.239 $\pm$ 0.01	0.241 $\pm$ 0.03	0.240 $\pm$ 0.01	0.244 $\pm$ 0.04	0.240 $\pm$ 0.06
Aspirin	15	0.252 $\pm$ 0.10	0.423 $\pm$ 0.11	0.581 $\pm$ 0.14*	0.989 $\pm$ 0.19**	0.510 $\pm$ 0.23	0.324 $\pm$ 0.11

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. control group

表 3 血脑屏障的通透性/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )Table 3 Permeability of the blood-brain barrier/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Group	n	t/min					
		10	30	60	120	180	240
Control	15	27.5 $\pm$ 0.3	27.7 $\pm$ 2.1	26.1 $\pm$ 1.4	26.8 $\pm$ 1.9	27.3 $\pm$ 2.2	27.2 $\pm$ 2.3
Aspirin	15	26.7 $\pm$ 0.1	22.7 $\pm$ 0.1	18.4 $\pm$ 0.1	5.4 $\pm$ 0.2**	16.4 $\pm$ 0.2*	19.1 $\pm$ 0.1

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. control group

表 4 迁移细胞数

Table 4 Numbers of lung cancer cells migrating into lower chamber of Transwell

Group	n	t/min					
		10	30	60	120	180	240
Control	15	43.1 $\pm$ 2.4	42.8 $\pm$ 3.1	42.9 $\pm$ 2.4	41.8 $\pm$ 2.3	42.1 $\pm$ 2.2	42.6 $\pm$ 2.5
Aspirin	15	32.1 $\pm$ 1.9	28.4 $\pm$ 2.3	18.2 $\pm$ 2.6*	4.3 $\pm$ 3.0**	10.1 $\pm$ 2.6*	13.8 $\pm$ 2.0*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. control group

可以降低肺癌脑转移的发生率。

### 3 讨论

血脑屏障是中枢神经系统的一种特殊结构,它可以将周围循环与脑组织分隔开,并能够防止一些有害物质进入脑组织,进而实现维持中枢神经系统内环境稳态的作用<sup>[7-11]</sup>。而小细胞肺癌在发生器官转移时却表现出了对脑的“亲嗜性”,我们推测这一病理特点很可能与其增加血脑屏障的通透性有关。

研究表明,很多种类的肿瘤细胞有自分泌特性,可以分泌一些细胞因子或其他一些生物活性物质<sup>[12]</sup>,其中,前列腺素是较常见的一种肿瘤细胞自分泌炎症因子。已有研究表明,前列腺素可以促进一些恶性肿瘤的产生、增殖和分化<sup>[13]</sup>。ZHONG 等<sup>[6]</sup>亦报道称,人类肺癌组织内 PGE2 的活性明显高于其相邻的正常肺组织。

在我们前期的实验研究结果(尚未发表)中发现,肺癌细胞培养液内 PGE2 质量浓度明显高于正常的肺上皮细胞,这与 ZHONG 等<sup>[6]</sup>的报道相一致。本实验中,给予阿司匹林的肺癌细胞培养液内 PGE2 质量浓度低于未给予阿司匹林的肺癌细胞培养液,与对照组相比,给予阿司匹林 120 min 时 PGE2 质量浓度最低。上述结果提示我们,肺癌细胞可能通过释放 PGE2 而表现出一系列的临床病理特征,而前列腺素抑制剂阿司匹林可以逆转上述过程的发生。

阿司匹林是一种非甾体类抗炎药,广泛用于减轻疼痛、发热和外周炎症<sup>[14]</sup>。最近的研究表明,阿司匹林可以降低肺癌的增殖和减少肺癌的转移<sup>[15]</sup>,也就是说,阿司匹林是一种有潜在防治肺癌作用的化学药物,但其确切的作用机制还不十分清楚。

研究发现,PGE2 可以增加血脑屏障的通透性,此作用可以被 PGE2 受体拮抗剂所抑制<sup>[16]</sup>。由此我们推测,肺癌细胞之所以能够通过血脑屏障转移入脑,可能亦与其释放的 PGE2 密切相关,而阿司匹林可能会通过抑制肺癌细胞释放 PGE2 而降低血脑屏障通透性。鉴于此设想,我们又构建了体外血脑屏障模型,检测了肺癌细胞培养液对血脑屏障通透性的影响及肺癌细胞通过血脑屏障的迁移数目,结果发现,肺癌细胞培养液可以增加血脑屏障的通透性,且其增加血脑屏障通透性最大时,肺癌细胞迁移数目也最多。提示肺癌细胞可能通过释放 PGE2 而增加了血脑屏障的通透性进而转移入脑。我们其后又检测了体外血脑屏障模型上脑微血管内皮细胞 occludin 的表达,发现肺癌细胞培养液可以降低 occludin 的表达,且其变化趋势与血脑屏障通透性变化相一致,说明肺癌细胞释放的 PGE2 通过影响紧密连接蛋白 occludin 的表达而影响血脑屏障的通透性。上述作用均可被阿司匹林明显逆转,与对照组相比,给予阿司匹林 120 min 时紧密连接蛋白 occludin 表达量最多,而此时的血脑屏障通透性最低、迁移肺癌细胞数最少。在动物模型上观察阿司匹林对肺癌脑转移发生率的影响时发现,与对照组相比,给予阿司匹林后的裸小鼠肺癌脑转移发生率明显降低,较对照组降低约 75%。

综上所述,阿司匹林可以降低肺癌脑转移,此作用可能通过减少肺癌细胞释放 PGE2,增加紧密连接蛋白 occludin 的表达,从而降低了血脑屏障通透性而得以实现。

### 参 考 文 献

- [1] SATOH H, ISHIKAWA H, YAMASHITA YT, *et al.* Patterns of brain metastasis in lung cancer. *Oncol Rep*, 2001, 8 (4): 781-783.

- [2] BINDER D, TEMMESFELD-WOLLBRÜCK B, WURM R, *et al.* Brain metastases of lung cancer. *Dtsch Med Wochenschr*,2006,131(4):165-171.
- [3] ZIMMERMANN S, DZIADZIUSZKO R, PETERS S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*,2014,40(6):716-722.
- [4] LEE HW, LEE JI, LEE SJ, *et al.* Patient-derived xenografts from non-small cell lung cancer brain metastases are valuable translational platforms for the development of personalized targeted therapy. *Clin Cancer Res*,2015,21(5):1172-1182.
- [5] JONSSON F, YIN L, LUNDHOLM C, *et al.* Low-dose aspirin use and cancer characteristics: a population-based cohort study. *Br J Cancer*,2013,109(7):1921-1925.
- [6] ZHONG X, FAN Y, RITZENTHALER JD, *et al.* Novel link between prostaglandin E2 (PGE2) and cholinergic signaling in lung cancer: the role of c-Jun in PGE2-induced  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor expression and tumor cell proliferation. *Thorac Cancer*,2015,6(4):488-500.
- [7] HARFORD-WRIGHT E, LEWIS KM, VINK R. Towards drug discovery for brain tumours: interaction of kinins and tumours at the blood brain barrier interface. *Recent Pat CNS Drug Discov*,2011,6(1):31-40.
- [8] THOMPSON EM, FRENKEL EP, NEUWELT EA. The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas. *Neurology*,2011,76(1):87-93.
- [9] LEMASSON B, SERDUC R, MAISIN C, *et al.* Monitoring blood-brain barrier status in a rat model of glioma receiving therapy: dual injection of low-molecular-weight and macromolecular MR contrast media. *Radiology*,2010,257(2):342-352.
- [10] PANG Z, FENG L, HUA R, *et al.* Lactoferrin-conjugated biodegradable polymersome holding doxorubicin and tetrandrine for chemotherapy of glioma rats. *Mol Pharm*,2010,7(6):1995-2005.
- [11] BLACK KL, YIN D, ONG JM, *et al.* PDE5 inhibitors enhance tumor permeability and efficacy of chemotherapy in a rat brain tumor model. *Brain Res*,2008,1230:290-302[2016-10-10]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899308016028>. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.122.
- [12] CHO MS, VASQUEZ HG, RUPAIMOOLE R, *et al.* Autocrine effects of tumor-derived complement. *Cell Rep*,2014,6(6):1085-1095.
- [13] ZIMMERMANN S, DZIADZIUSZKO R, PETERS S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*,2014,40(6):716-722.
- [14] BAENA CP, D' AMICO RC, SLOGO H, *et al.* The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review. *Sao Paulo Med J*,2017,135(1):42-49.
- [15] ZHU HM, WU T, CUI L. Study of aspirin on proliferation and apoptosis of human lung Adenocarcinoma cell lines SPCA-1 *in vivo*. *Chinese Pharmacological Bulletin*,2004,20(6):640-643.
- [16] FUKUMOTO K, TAKAGI N, YAMAMOTO R, *et al.* Prostanoid EP1 receptor antagonist reduces blood-brain barrier leakage after cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol*,2010,640(1/2/3):82-86.

(2017-04-15 收稿,2017-07-28 修回)

编辑 余琳

(上接第 843 页)

- [2] 陈曦,曹蔚,孙阳,等.当归多糖 APS-bII 的结构特征及体外抗肿瘤作用. *科学技术与工程*,2012,10(8):1839-1842.
- [3] 寇炜,李应东,刘凯,等.红芪超滤物对人肝癌 He pG2 细胞辐射敏感性的影响. *中国中西医结合杂志*,2013,33(2):220-224.
- [4] 吴素珍,李加林,陈水亲,等.硫酸酯化当归多糖抗肿瘤实验研究. *时珍国医国药*,2012,23(2):319-320.
- [5] 张雁,吴宏,关雪晶,等.当归多糖预防给药对放射损伤小鼠骨髓单个核细胞黏附分子表达及细胞周期的影响. *中国生物制品学杂志*,2012,23(6):627-632.
- [6] 何晓莉,关雪晶,吴宏,等.当归多糖对电离辐射致小鼠骨髓单个核细胞凋亡及氧化损伤的影响. *重庆医科大学学报*,2012,37(4):315-318.
- [7] 刘华,闫立萍,王小军.红芪多糖 1 联合顺铂对肺癌 A549 细胞凋亡的协同作用及其机制探讨. *肿瘤*,2013,33(11):980-984.
- [8] KOU W, LI YD, LIU K, *et al.* Radix Angelicae Sinensis and Radix Hedysari enhance radiosensitivity of  $^{12}C^{6+}$  radiation in human liver cancer cells by modulating apoptosis protein. *Saudi Med J*,2014,35(9):945-952.
- [9] HARTLERODE AJ, MORGAN MJ, WU Y, *et al.* Recruitment and activation of the ATM kinase in the absence of DNA damage sensors. *Nat Struct Mol Biol*,2015,22(9):736-743.
- [10] FU T, WANG L, JIN X, *et al.* Hyperoside induces both autophagy and apoptosis in non-small cell lung cancer cells *in vitro*. *Acta Pharm Sin*,2016,37(4):505-518.
- [11] BOMMER UA, IADEVAIA V, CHEN J, *et al.* Growth factor dependent expression of the translationally controlled tumour protein TCTP is regulated through the PI3-K/Akt/mTORC1 signalling pathway. *Cell Signal*,2015,27(8):1557-1563.
- [12] CHU X, CHEN L, WANG J, *et al.* siRNA-mediated surviving inhibition enhances chemo-or radiosensitivity of colorectal cancer cells in tumor-bearing nude mice. *Hepatogastroenterology*,2012,57(104):1445-1452.

(2017-04-20 收稿,2017-08-15 修回)

编辑 吕熙