

· 论著 ·

## 阿司匹林联合阿托伐他汀协同抑制非小细胞肺癌细胞增殖及其机制研究

俞 俊, 段晶晶, 张 晔 (上海市奉贤区中心医院药剂科, 上海 201499)

**[摘要]** **目的** 研究阿司匹林联合阿托伐他汀对非小细胞肺癌细胞 A549 和 NCI-H460 细胞增殖的影响及其作用机制。**方法** 采用 MTS 法检测阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 A549 和 NCI-H460 细胞抗增殖活性, 细胞划痕实验检测 A549 和 NCI-H460 细胞的迁移和侵袭活性, Western blotting 法检测 NCI-H460 细胞中 mTOR 和 NFκB 信号通路相关蛋白的表达, 采用实时定量 PCR 检测 NCI-H460 细胞中炎症因子 TNF-α 和 IL-1β mRNA 的表达。**结果** 阿司匹林、阿托伐他汀单用(浓度分别≥100、5 μmol/L)以及二者联用均能明显抑制 A549 和 NCI-H460 细胞增殖和侵袭, 且二者联用抑制作用大于单用。阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合均可以抑制 NCI-H460 细胞中 p-NFκB、p-mTOR 以及抗凋亡因子 Mcl-1 和 Bcl-2 的蛋白表达, 且与单药相比, 二者联合抑制作用增强。阿托伐他汀可以降低 NCI-H460 细胞 TNF-α mRNA 的表达, 联合阿司匹林可以显著降低 IL-1β mRNA 的表达(与对照组比较下降了近 50%,  $P<0.05$ )。**结论** 阿司匹林联合阿托伐他汀可以协同抑制非小细胞肺癌细胞 A549 和 NCI-H460 的细胞增殖, 其作用机制是协同抑制了 mTOR 和 NFκB 信号通路。

**[关键词]** 阿司匹林; 阿托伐他汀; 协同作用; 非小细胞肺癌; mTOR 和 NFκB 信号通路

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)01-0038-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202003191

## Study on the synergistic effects of aspirin and atorvastatin on cell proliferation of non-small cell lung cancer cells

YU Jun, DUAN Jingjing, ZHANG Ye (Department of Pharmacy, Shanghai fengxian Central Hospital, Shanghai 201499, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the synergistic effects of aspirin and atorvastatin on cell proliferation of non-small cell lung cancer cell A549 and NCI-H460 and the mechanism of these actions. **Methods** The proliferation of A549 and NCI-H460 cells treated by aspirin or/and atorvastatin were determined by MTS assay. The migration of A549 and NCI-H460 cells were conducted by wound-healing assay. The expression of relevant protein in mTOR and NFκB signaling pathway were detected by western blotting. The mRNA expression of TNF-α and IL-1β were detected by quantitative real-time PCR. **Results** Aspirin or/and atorvastatin inhibited the proliferation and migration of A549 and NCI-H460 at concentration of 100 and 5 μmol/L or greater. The effect was enhanced by the combination of aspirin and atorvastatin. Aspirin or/and atorvastatin inhibited the protein expression of the phosphorylation of mTOR and NFκB, and down-regulated anti-apoptotic regulators Bcl-2 and Mcl-1 in NCI-H460 cells. The combination treatment of aspirin and atorvastatin was more efficacious than the single treatment. Atorvastatin decreased the mRNA expression of TNF-α. The combination of atorvastatin with aspirin decreased the mRNA expression of IL-1β by nearly 50 percent compared to the control ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Aspirin and atorvastatin have synergistic inhibitory effects on cell growth of non-small cell lung cancer cell A549 and NCI-H460 by suppressing mTOR and NFκB signaling pathway.

**[Key words]** aspirin; atorvastatin; synergistic effect; non-small cell lung cancer; mTOR and NFκB signaling pathway

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的组织学类型, 发病率逐年增高, 无论是在我国还是全球, 都已成为致死率最高的癌症之一<sup>[1]</sup>。因此, 对于 NSCLC 的防治, 特别是探索新的化学预防策略显得尤为重要。目前

新兴出现的以靶向和免疫疗法为手段治疗 NSCLC 越来越引人关注, 尽管如此, 对于肺癌的治疗同样也面临着研发新型抗癌药物的挑战, 包括研发过程中所需巨额费用和时间, 而重新使用具有潜在癌症治疗的非抗癌药物用于癌症治疗, 不仅可以节省研发新药所需的人、财、物力, 甚至还可能提高治疗效果。临床前研究和数据证实许多非抗癌药物具有潜在的预防和治疗癌症的作用, 譬如对 NSCLC 的预防和治疗, 这些药物就有阿司匹林、他汀类药物等<sup>[2]</sup>。

**[基金项目]** 上海交通大学附属第六人民医院南院精准医学联合研究中心第二期创新基金项目(2017B009)

**[作者简介]** 俞 俊, 本科, 主管药师, Email: dj2008.ok@163.com

**[通信作者]** 张 晔, 本科, 主任药师, 研究方向: 临床药理学, Email: 418030185@qq.com

阿司匹林和阿托伐他汀是广泛用于心血管疾病的—线防治用药。近年来,它们已经被证实可能成为新兴的、可用于不同类型肿瘤(包括 NSCLC)的化学预防药物<sup>[3-5]</sup>。尽管它们抗 NSCLC 的确切分子机制尚需要进一步研究,但文献报道其抗肿瘤作用机制存在重叠,即均可靶向作用于 mTOR 和 NFκB 通路。据此我们假设:阿司匹林和阿托伐他汀联合使用可通过共同抑制 mTOR 和 NFκB 通路而发挥协同抗 NSCLC 效应。为验证假设,本实验选取了非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H460 细胞,在体外研究阿司匹林联合阿托伐他汀对它们细胞增殖的影响及其相关作用机制,期望在应用阿司匹林和阿托伐他汀防治心血管疾病的同时可以降低 NSCLC 的患病风险,以及为设计新型控制 NSCLC 的干预策略提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H460 细胞(美国 Manassas 公司),培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基(美国 Sigma-Aldrich 公司),置 37 °C 饱和湿度、5% CO<sub>2</sub> 培养箱孵育。阿司匹林和阿托伐他汀标准品化合物(美国 Sigma-Aldrich 公司),用 DMSO 溶解后-20 °C 保存。RNA 提取试剂盒购自上海博彩生物科技公司,BCA 法蛋白定量试剂盒和 TNF-α 和 IL-1β 反转录试剂盒购自美国 Thermo scientific 公司,SYBR qPCR 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司。mTOR、p-mTOR、NFκB、p-NFκB、Bcl-2、Mcl-1、β-Actin 抗体以及鼠、兔二抗购自美国 CellSignal 公司。其他试剂以及仪器设备由本实验室提供。

### 1.2 MTS 法检测细胞增殖活性

分别取对数生长期非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H460 细胞,用胰酶-EDTA 消化并计数,将 100 μl 的细胞混悬液接种于 96 孔培养板使每孔的细胞数约为 5×10<sup>3</sup> 个/100 μl。待 24 h 后细胞贴壁,加入阿司匹林或/和阿托伐他汀(先用 DMSO 溶解再用 DMEM 培养液稀释成不同浓度)。使与细胞作用的阿司匹林浓度分别为 0、5、50、100、150、200 μmol/L,阿托伐他汀浓度分别为 0、1、2、5、10、20 μmol/L。每个浓度设 3 个复孔,对照组加入 DMEM 培养液。置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱 72 h 后,加入 10 μl MTS 溶液(临用前用 PBS 溶解,pH7.4,质量浓度为 5 g/L),再置培养箱继续培养 1 h,于酶标仪 490 nm 处检测吸光度值(A 值)。

细胞增殖存活率(%)=(实验孔 A 值/对照孔 A 值)×100。

### 1.3 细胞划痕实验

分别将 A549 和 NCI-H460 细胞悬液接种于两个 6 孔培养板中,保证每孔细胞数约为 1×10<sup>5</sup> 个/孔,次日待细胞贴壁铺满后进行划痕,PBS 清洗一遍后更换无血清培养液。根据 MTS 实验结果选取了浓度为 100 μmol/L 阿司匹林、5 μmol/L 阿托伐他汀以及二者联合作为处理药物,共设 3 个给药组和 1 个对照组进行实验,24 h 后观察划痕距离变化并在显微镜下拍照,与给药前进行比较。

### 1.4 Western blotting 检测蛋白表达

以 1×10<sup>5</sup> 个/孔接种 NCI-H460 细胞于 6 孔板中,同样设置有浓度为 100 μmol/L 阿司匹林、5 μmol/L 阿托伐他汀以及二者联合的 3 个药物处理组和 1 个对照组,并给予对应浓度的药物处理细胞,对照组不作处理。继续培养 72 h 后收集细胞,PBS 洗细胞 3 次,加入细胞裂解液(含 20 mmol/L Tris-HCl/pH 7.5、1% Triton、150 mmol/L NaCl、1 mmol/L EDTA、2.5 mmol/L 无水焦硫酸钠、1 mmol/L β-甘油磷酸盐、1 μg/ml 亮肽素和 1 mmol/L PMSF),用细胞刮刀将细胞刮下,4 °C 冰浴中超声破碎细胞,待细胞膜破碎反复涡旋后,于 4 °C、12 000 r/min 离心,取上清,BCA 法蛋白定量后样品经 SDS-PAGE 分离,蛋白电转至 PVDF 膜,将 PVDF 膜在 5% 牛奶中封闭 1 h,加入 1 : 1 000 的一抗,4 °C 孵育过夜,PBS 洗涤,加入酶标二抗室温 1 h,PVDF 膜经 ECL 化学发光底物检测蛋白。

### 1.5 实时定量 PCR 分析(qRT-PCR)实验

以 1×10<sup>5</sup> 个/孔接种 NCI-H460 细胞于 6 孔板中,设置有浓度为 100 μmol/L 阿司匹林、5 μmol/L 阿托伐他汀以及二者联合的 3 个药物处理组和 1 个对照组。次日待细胞贴壁换培养液给予对应浓度的药物处理细胞,对照组不作处理,继续培养 72 h 后收集细胞。采用 RNA 提取试剂盒(上海博彩)提取细胞总 RNA,按照 TNF-α 和 IL-1β 反转录试剂盒说明书(美国 Thermo scientific 公司)操作进行反转录。得到的 cDNA 按照 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒说明书进行实时定量 PCR 检测。每个 PCR 反应体系包括:SYBR Green PCR Master Mix 10 μl、cDNA 模板 2 μl、10 μmol/L 上下引物(表 1)各 0.4 μl 以及 7.2 μl 去离子水,总反应体积为 20 μl,经 7300 qRT-PCR 系统(Applied Biosystems)检测,反应循环参数为 95 °C 5 s、60 °C 35 s 共 40 个循环。基因的表达用 ΔΔCt 法计算,以 β-actin 作为内参。

表1 qRT-PCR 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')
TNF- $\alpha$	上游: ACCCTCACACTCAGATCATTCTTCTC
	下游: CAGATTGACCTCAGCGCTGAGTTC
IL-1 $\beta$	上游: CCAGCAGGTTATCATCATCATCC
	下游: CTCGCAGCAGCACATCAA
$\beta$ -actin	上游: TCACCCACACTGTGCCATCTACGA
	下游: CATCGGAACCGCTCGTTGCCAATAG

### 1.6 统计处理

使用 SPSS 16.0 软件进行数据处理, 所有数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用 *t* 检验进行两组间差异比较,  $P < 0.05$  为显著差异。

## 2 结果

### 2.1 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 A549 和 NCI-H460 细胞增殖的影响

我们选取了浓度分别为 0、5、50、100、150、200  $\mu\text{mol/L}$  的阿司匹林和 0、1、2、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  的阿托伐他汀处理 A549 和 NCI-H460 细胞, 72 h 后采用 MTS 法测定两种细胞的增殖活性, 以浓度为横坐标, 细胞存活率为纵坐标绘制曲线(图 1)。结果显示: 阿司匹林和阿托伐他汀单用(浓度分别  $\geq 100$  和 5  $\mu\text{mol/L}$ )或二者联用均能明显抑制 A549 和 NCI-H460 细胞增殖, 且二者联用抑制作用大于单用。例如, 100  $\mu\text{mol/L}$  阿司匹林和 5  $\mu\text{mol/L}$  阿托伐他汀, 以及二者联用处理 A549 细

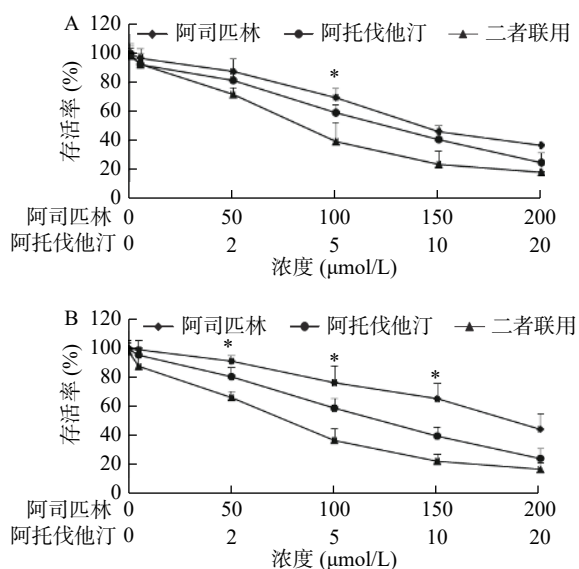


图1 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 A549 和 NCI-H460 细胞增殖的影响

A. A549 细胞; B. NCI-H460 细胞

\* $P < 0.05$ , 与阿司匹林或阿托伐他汀单独组比较。

胞, 72 h 后存活率(与对照孔比较)分别为 (69.64 $\pm$ 5.95)%、(59.31 $\pm$ 5.66)% 和 (39.51 $\pm$ 13.22)%, 联合与单用比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同样相同浓度的阿司匹林和阿托伐他汀以及二者联用处理 NCI-H460 细胞, 72 h 后与存活率(与对照孔比较)分别为 (76.73 $\pm$ 11.30)%、(59.13 $\pm$ 6.61)% 和 (36.82 $\pm$ 8.15)%, 且联合与单用比较, 差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 A549 和 NCI-H460 细胞迁移与侵袭的影响

根据 MTS 实验结果, 选取了浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  阿司匹林、5  $\mu\text{mol/L}$  阿托伐他汀以及二者联合作为处理药物, 共设 3 个给药组和 1 个对照组进行实验, 24 h 后观察划痕距离变化并在显微镜下拍照(图 2)。结果显示: 与给药前比较, 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合均较明显抑制了两种细胞的迁移与侵袭, 且二者联合的抑制作用显著增强。

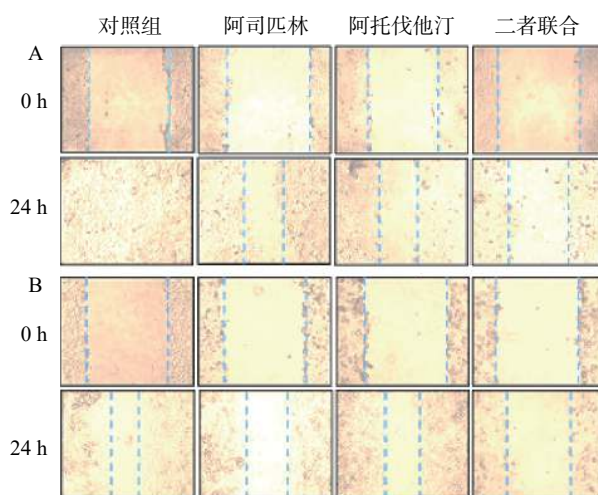


图2 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 A549 和 NCI-H460 细胞迁移与侵袭的影响

A. A549 细胞; B. NCI-H460 细胞

### 2.3 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 NCI-H460 细胞信号调控因子相关蛋白表达的影响

选取浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  阿司匹林、5  $\mu\text{mol/L}$  阿托伐他汀以及二者联合作为处理药物, 共设 3 个给药组和 1 个对照组处理 NCI-H460 细胞, 72 h 后收集细胞。细胞裂解提取蛋白并采用 BCA 法测定总蛋白, 采用 Western blotting 法检测相关蛋白的表达, 结果如图 3。

结果显示: 100  $\mu\text{mol/L}$  阿司匹林、5  $\mu\text{mol/L}$  阿托伐他汀以及二者联合均可以抑制 p-NF $\kappa$ B、p-mTOR 以及抗凋亡因子 Mcl-1 和 Bcl-2 的蛋白表达, 且与单药相比, 二者联合抑制效应增强, 表明阿



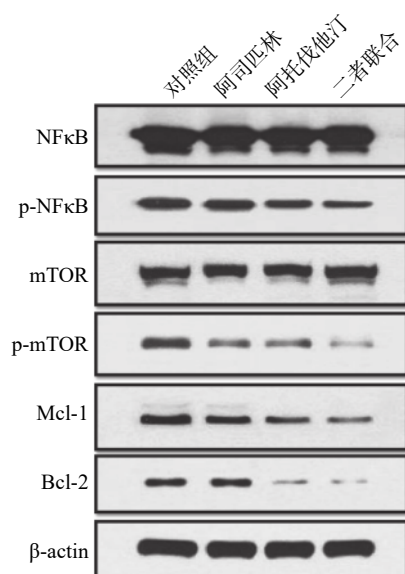


图3 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 NCI-H460 细胞信号调控因子蛋白表达的影响

阿司匹林和阿托伐他汀联合可以产生协同抑制作用。但与对照组比较,给药组对总 NFκB 和总 mTOR 的蛋白表达均无明显影响。

#### 2.4 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 NCI-H460 细胞 TNF-α 和 IL-1β mRNA 表达的影响

同样,选取浓度为 100 μmol/L 阿司匹林、5 μmol/L 阿托伐他汀以及二者联合作为处理药物,共设 3 个给药组和 1 个对照组处理 NCI-H460 细胞,72 h 后收集细胞。提取细胞总 RNA,按照试剂盒说明书操作对 TNF-α 和 IL-1β 进行实时定量 PCR 检测,结果如图 4。

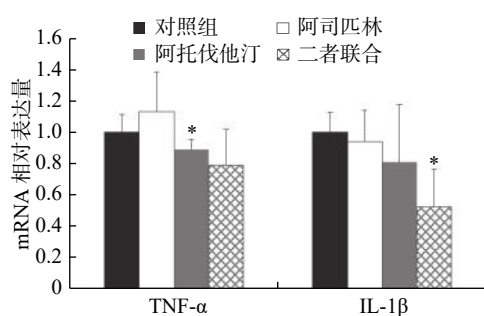


图4 阿司匹林、阿托伐他汀以及二者联合对 NCI-H460 细胞 TNF-α 和 IL-1β mRNA 表达的影响  
\* $P < 0.05$ , 与对照组比较。

结果显示:与对照组比较,阿司匹林组、阿托伐他汀组以及二者联合处理组 NCI-H460 细胞中 TNF-α 表达量分别是对照组的(1.13±0.25)、(0.89±0.06)和(0.79±0.23)倍,IL-1β 表达量分别是对照组的(0.94±0.20)、(0.81±0.36)和(0.52±0.24)倍。其中,阿托伐他汀组 TNF-α 和联合处理组 IL-1β 的表

达,与对照组比较差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),尤其是联合处理组 IL-1β 的表达差异最为明显,与对照组比较下降了近 50%。

### 3 讨论

流行病学数据显示,服用阿司匹林或者阿托伐他汀的人群出现了肺癌患病率降低或者肿瘤发生发展的延缓。譬如, Van Dyke 等<sup>[6]</sup>发现成人加强剂量的阿司匹林可以降低 55~64 岁妇女罹患 NSCLC 的概率; Jiang 等<sup>[7]</sup>报道,标准剂量阿司匹林(>325 mg)服用 5 年以上降低了肺癌事件的发生。Lin 等<sup>[8]</sup>在采用倾向评分法对 5 118 名 65 岁以上的 IV 期 NSCLC 患者的临床研究发现,服用了阿托伐他汀平均生存时间提高了 3 个月,并且得出结论阿托伐他汀提高了 IV 期 NSCLC 患者的存活率。这些报道均提示阿司匹林和阿托伐他汀对肺癌具有直接的抑制效应,然而两药联合使用时是否可以表现出协同抗癌活性,目前报道较少, He 等<sup>[9]</sup>研究显示阿司匹林和阿托伐他汀对前列腺癌细胞的增殖有联合抑制作用,但对肺癌细胞的作用未见报道。据此,我们选取了非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H460 细胞,在体外研究阿司匹林联合阿托伐他汀对它们的抑制效应及其相关作用机制。

首先,我们采用 MTS 法检测了阿司匹林和阿托伐他汀单用及联合对 A549 和 NCI-H460 细胞增殖的影响,结果显示(图 1):当阿司匹林和阿托伐他汀的浓度分别大于 100 和 5 μmol/L 时均能明显抑制 A549 和 NCI-H460 细胞增殖,且二者联用抑制作用明显大于各自单用。他汀类药物在体内外可以抑制癌细胞(包括 NSCLC)的增殖已有文献报道<sup>[10-12]</sup>,该结果与之相符。但阿司匹林在体外抑制 NSCLC 细胞的增殖,以及联合阿托伐他汀发挥协同抑制作用,文献未见报道。所以,本实验结果提示阿司匹林联合阿托伐他汀可以发挥协同抑制 NSCLC 细胞增殖效应。其次,我们在细胞划痕实验中观察到 100 μmol/L 阿司匹林和 5 μmol/L 阿托伐他汀均能抑制 A549 和 NCI-H460 细胞的迁移与侵袭,且二者联合抑制作用显著增强(图 2),该结果也进一步说明阿司匹林联合阿托伐他汀发挥协同抑制 NSCLC 细胞效应。

阿司匹林和他汀类药物在临床上广泛应用于预防和治疗心血管疾病,但近年来由于其抗炎作用、抗肿瘤活性的研究发现,且其分子机制研究已经比较成熟,已经无可争议的成为癌症预防的候选药物。通过文献综述我们发现,阿司匹林和他汀类

药物发挥抗肿瘤的分子机制有重叠,即均可以直接或间接作用于 mTOR 和 NF $\kappa$ B 信号靶点<sup>[4,13]</sup>,影响它们通路下游一些基因和蛋白的表达,进而发挥抑制癌细胞增殖、诱导凋亡、抗血管生成以及转移等一系列抗肿瘤活性。本研究我们在 NCI-H460 细胞中验证了阿司匹林和阿托伐他汀靶向作用于 mTOR 和 NF $\kappa$ B 信号靶点,抑制它们的磷酸化过程(即抑制活化),且能够抑制它们信号转导下游抗凋亡基因 Mcl-1 和 Bcl-2 的蛋白表达。同时还发现当阿司匹林和阿托伐他汀联合应用时,对这些信号通路中这些蛋白的表达下调作用更加明显,提示二者联合发挥了协同作用(图 3)。另外,文献报道他汀类药物可以通过作用炎症调控因子 NF $\kappa$ B 影响细胞内一些重要炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等)的生成<sup>[14-15]</sup>,同样,我们在研究中也发现阿托伐他汀降低了 NCI-H460 细胞中炎症因子 TNF- $\alpha$  的 mRNA

表达,对 IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达也有抑制作用但差异没有统计学意义(与对照组比较  $P>0.05$ ,图 4),阿司匹林未发现相同的作用,但二者联合显著降低了 IL-1 $\beta$  的 mRNA 水平,与对照组比较下降近 50%。此结果提示阿司匹林和阿托伐他汀联合应用可能对某些促炎因子(如 IL-1 $\beta$ )的影响有协同作用。

综上所述,阿司匹林联合阿托伐他汀可以协同抑制非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H460 细胞的增殖,其机制为共同作用于 mTOR 和 NF $\kappa$ B 信号靶点并且影响该靶点信号转导下游调控基因的表达,如抗凋亡基因 Mcl-1、Bcl-2 以及炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ (图 5),但这种协同作用是如何通过作用 mTOR 和 NF $\kappa$ B 并调控其下游目的基因来实现的,以及是否还通过作用于新的信号靶点或者其他信号通路(图 5 路线③)发挥协同抑制作用有待于进一步研究求证。

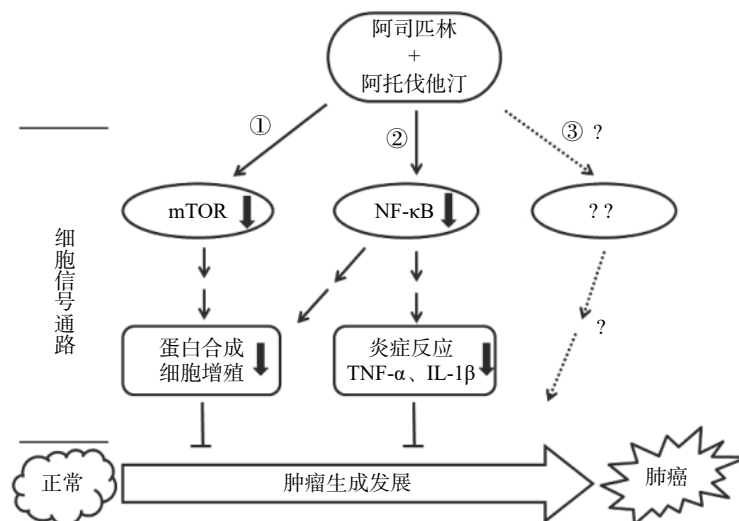


图 5 阿司匹林联合阿托伐他汀抑制 NSCLC 分子机制

## 【参考文献】

- [1] NASCIMENTO A V, BOUSBAA H, FERREIRA D, et al. Non-Small Cell Lung Carcinoma: An Overview on Targeted Therapy[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(13): 1448-1463.
- [2] SAXENA A, BECKER D, PREESHAGUL I, et al. Therapeutic effects of repurposed therapies in non-small cell lung cancer: What Is Old Is New Again[J]. *Oncologist*, 2015, 20(8): 934-945.
- [3] PATRIGNANI P, PATRONO C. Aspirin and Cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9): 967-976.
- [4] STRYJKOWSKA-GORA A, KARCZMAREK-BOROWSKA B, GORA T, et al. Statins and cancers[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(3): 167-175.
- [5] GRONICH N, RENNERT G. Beyond aspirin-cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(11): 625-642.
- [6] VAN DYKE A L, COTE M L, PRYSAK G, et al. Regular adult aspirin use decreases the risk of non-small cell lung cancer among women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(1): 148-157.
- [7] JIANG H Y, HUANG T B, XU L, et al. Aspirin use and lung cancer risk: a possible relationship? Evidence from an updated meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122962.
- [8] LIN J J, EZER N, SIGEL K, et al. The effect of statins on survival in patients with stage IV lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2016, 99: 137-142.
- [9] HE Y, HUANG H, FARISCHON C, et al. Combined effects of atorvastatin and aspirin on growth and apoptosis in human prostate cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 953-960.
- [10] MAKSIMOVA E, YIE T A, ROM W N. In vitro mechanisms of lovastatin on lung cancer cell lines as a potential chemoprevent-

- ive agent[J]. *Lung*, 2008, 186(1): 45-54.
- [11] HWANG K E, NA K S, PARK D S, et al. Apoptotic induction by simvastatin in human lung cancer A549 cells via Akt signaling dependent down-regulation of survivin[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(5): 945-952.
- [12] CHEN J, LAN T, HOU J, et al. Atorvastatin sensitizes human non-small cell lung carcinomas to carboplatin via suppression of AKT activation and upregulation of TIMP-1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(5): 759-769.
- [13] JIANG M J, DAI J J, GU D N, et al. Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 163-176.
- [14] BRUEGEL M, TEUPSER D, HAFNER I, et al. Statins reduce macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  expression in human activated monocytes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(12): 1144-1149.
- [15] PARK K W, HWANG K K, CHO H J, et al. Simvastatin enhances endothelial differentiation of peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic patients and induces pro-angiogenic cytokine IL-8 secretion from monocytes[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2): 156-166.
- [收稿日期] 2020-03-30 [修回日期] 2020-07-29  
[本文编辑] 李春德

~~~~~

(上接第 12 页)

- [16] WANG Y F, LI T, TANG Z H, et al. Baicalein triggers autophagy and inhibits the protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(5): 674-679.
- [17] WANG Z X, JIANG C P, CHEN W B, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy via endoplasmic Reticulum stress in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 732516.
- [18] HAVERMANN S, CHOVOLOU Y, HUMPF H U, et al. Modulation of the Nrf2 signalling pathway in Hct116 colon carcinoma cells by baicalein and its methylated derivative negletein[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1491-1502.
- [19] WANG L, LING Y, CHEN Y, et al. Flavonoid baicalein suppresses adhesion, migration and invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2010, 297(1): 42-48.
- [20] CHEN Y, HONG D Y, WANG J, et al. Baicalein, unlike 4-hydroxytamoxifen but similar to G15, suppresses 17 $\beta$ -estradiol-induced cell invasion, and matrix metalloproteinase-9 expression and activation in MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 1823-1830.
- [21] GAO X Y, XUE X H, MA Y N, et al. Effect of baicalein on the expression of SATB1 in human breast cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1665-1669.
- [22] CHUNG H, CHOI H S, SEO E K, et al. Baicalin and baicalein inhibit transforming growth factor- $\beta$ 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 707-713.
- [23] ZHAO X X, QU J K, LIU X, et al. Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8): 1528-1540.
- [24] MA X C, YAN W J, DAI Z J, et al. Baicalein suppresses metastasis of breast cancer cells by inhibiting EMT via downregulation of SATB1 and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1419-1441.
- [25] NGUYEN L T, SONG Y W, CHO S K. Baicalein inhibits epithelial to mesenchymal transition via downregulation of Cyr61 and LOXL-2 in MDA-MB231 breast cancer cells[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(12): 909-914.
- [26] DOU J, WANG Z, MA L, et al. Baicalein and baicalin inhibit colon cancer using two distinct fashions of apoptosis and senescence[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 20089-20102.
- [27] WANG Y X, BIAN L, CHAKRABORTY T, et al. Construing the biochemical and molecular mechanism underlying the in vivo and in vitro chemotherapeutic efficacy of ruthenium-baicalein complex in colon cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 1052-1071.
- [28] SU M Q, ZHOU Y R, RAO X, et al. Baicalein induces the apoptosis of HCT116 human colon cancer cells via the upregulation of DEPP/Gadd45a and activation of MAPKs[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 750-760.
- [29] LI H L, ZHANG S, WANG Y, et al. Baicalein induces apoptosis via a mitochondrial-dependent caspase activation pathway in T24 bladder cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 266-270.
- [30] CHOI E O, PARK C, HWANG H J, et al. Baicalein induces apoptosis via ROS-dependent activation of caspases in human bladder cancer 5637 cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 1009-1018.
- [31] GEYBELS M S, VERHAGE B A, ARTS I C, et al. Dietary flavonoid intake, black tea consumption, and risk of overall and advanced stage prostate cancer[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(12): 1388-1398.
- [32] ARYAL P, KIM K, PARK P H, et al. Baicalein induces autophagic cell death through AMPK/ULK1 activation and downregulation of mTORC1 complex components in human cancer cells[J]. *FEBS J*, 2014, 281(20): 4644-4658.
- [33] HUANG Y, HU J D, ZHENG J, et al. Down-regulation of the PI3K/Akt signaling pathway and induction of apoptosis in CA46 Burkitt lymphoma cells by baicalin[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 48.
- [收稿日期] 2020-04-06 [修回日期] 2020-06-03  
[本文编辑] 李春德