

舒林酸抗肿瘤作用的研究进展

史红娟^{1,2}, 李群峰^{1,2}, 赵 华¹, 刘瑞芳¹, 姚水洪^{1,2}

(1.衢州职业技术学院医学院, 浙江 衢州 324000;

2.衢职院病毒致癌科技创新团队, 浙江 衢州 324000)

摘 要: 舒林酸作为一种非甾体类抗炎药, 近年来研究发现, 非甾体类抗炎药除了环氧合酶-2 途径外, 其可以通过许多非 COX-2 依赖性途径发挥抗肿瘤的作用, 但具体机制尚不清楚。本文就舒林酸抗肿瘤的机制及临床研究进行综述。

关键词: 环氧合酶-2; 舒林酸; 肿瘤

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.12.012

文章编号: 1006-1959(2018)12-0035-05

Advances in Research on Anti-tumor Effect of Sulindac

SHI Hong-juan^{1,2}, LI Qun-feng^{1,2}, ZHAO Hua¹, LIU Rui-fang¹, YAO Shui-hong^{1,2}

(1.School of Medicine, Quzhou Vocational and Technical College, Quzhou 324000, Zhejiang, China;

2.Innovative Team of Virus Tumor-causing Technology in the Vocational College, Quzhou 324000, Zhejiang, China)

Abstract: As a non-steroidal anti-inflammatory drugs, sulindac has been found in recent years, in addition to the cyclooxygenase-2 pathway, non-steroidal anti-inflammatory drugs can exert anti-tumor through many non-COX-2 dependent pathways. But the specific mechanism is still unclear. This article reviews the mechanism and clinical research of sulindac anti-tumor.

Key words: Cyclooxygenase-2; Sulindac; Tumor

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是临床上常用的抗炎镇痛药物, 也是预防消化道肿瘤的常用药物, 分为两大类: 一类为选择性类, 其可抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), 主要包括塞来昔布、NS-398 等; 另一类为非选择性类, 其不但可以抑制 COX-2, 还可以对环氧合酶-1 (COX-1) 有抑制作用, 主要包括布洛芬、阿司匹林等, 临床上广泛用于抗炎、解热、镇痛和抗血小板聚集, 此外, 长期服用非甾体类抗炎药能减少和预防胃癌、食道癌等肿瘤的发生^[1,2]。舒林酸 (sulindac) 为较新型的 NSAIDs, 对肾及胃肠道损伤较小, 是环氧合酶的选择性抑制剂, 目前国内外对舒林酸防治肿瘤的研究较多, 现对舒林酸抗肿瘤的机制及临床研究进行总结。

1 舒林酸可能的抗肿瘤机制

相关研究发现^[3], 舒林酸促进细胞凋亡与抑制细胞增殖的机制可能是通过 COX-2、iNOS 及 NF- κ B 通路有关。环氧合酶存在于核膜和线粒体膜, 是一种膜结合蛋白。环氧合酶是前列腺素合成的关键酶, 主要功能是催化花生四烯酸转化成前列腺素。

COX-1 与 COX-2 是其两种形式的同工酶, COX-1 催化合成的前列腺素可以调节正常生理功能, 如保护胃肠粘膜、平衡肾脏血流量以及抗血栓等。COX-2 正常情况下, 大多数正常组织不表达, 但当炎症刺激细胞时, 可产生大量的 COX-2 引起炎症反应^[4]。近年来研究发现, COX-2 高表达提示炎症或肿瘤的发生^[5]。iNOS 是一种关键性的限速酶, 可催化底物左旋精氨酸的氨基上的氮与分子氧结合而生成 NO, 对 NO 的生成起决定作用。催化产物 NO 可以通过多种途径发挥促肿瘤的作用, 如引起 DNA 损伤、抑制 DNA 修复酶、抑制 caspases 酶活性, 促进 VEGF 表达等^[6,7]。有报道显示^[8], 非甾体类抗炎药可以通过抑制 NF- κ B 的活性而抑制 iNOS 的表达。NF- κ B 为一转录因子家族, 在多种肿瘤中呈异常活化状态, 与细胞凋亡、细胞周期调控、细胞分化、肿瘤的发生、浸润及转移有密切关系^[9]。Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤有着密切关系, 异常活化参与调控细胞增殖、分化、凋亡及人类多种癌症的发病过程。 β -catenin 是 Wnt 信号通路的主要效应分子, 细胞中尤其是细胞核中 β -catenin 的聚集是 Wnt/ β -catenin 信号通路激活的标志。有学者研究发现^[10], 非甾体类抗炎药可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗肿瘤的作用。舒林酸能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制细胞的增殖和迁移, 达到促进肿瘤细胞凋亡的作用^[11]。

2 舒林酸与肿瘤的防治

2.1 对胃癌作用的研究 周蕾等^[12]研究舒林酸对胃癌

基金项目: 1.衢州市科技计划项目(编号: 2016Y020); 2.衢州职业技术学院校级科研项目(编号: QZYY1614)

作者简介: 史红娟(1988.4-), 女, 河北保定人, 硕士, 助教, 研究方向: 细胞信号传导

通讯作者: 姚水洪(1972.3-), 男, 浙江衢州人, 硕士, 教授, 研究方向: 疱疹病毒感染与致癌机制

细胞株 BGC-823 作用中发现,舒林酸可以抑制胃癌细胞株 BGC-823 增殖并诱导凋亡,流式细胞术检测到舒林酸作用后,胃癌细胞株 BGC-823 周期发生改变,S 期比例下降,G0/G1 期细胞比例增高,舒林酸可以影响细胞周期的进程,从而抑制细胞增殖。费素娟等^[13]将舒林酸作用于人胃癌 SGC-7901 细胞,研究发现先舒林酸可以剂量时间依赖性抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的生长,并用免疫组织化学和 Western blot 方法检测人胃 SGC-7901 细胞中 COX-2 及 iNOS 表达量,与对照组相比,舒林酸实验中 COX-2 及 iNOS 蛋白表达均明显降低,证明舒林酸抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖可能的机制除抑制 COX-2 外,还可以与 iNOS 蛋白表达与活性相关。蔡红星等^[14]研究发现舒林酸可以促进人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡,通过伊红染色和电镜观察舒林酸可以引起人胃癌 SGC-7901 细胞形态学变化,如细胞核固缩、核碎裂、染色质边集以及凋亡小体的出现,免疫组织化学和 Western blot 结果显示,舒林酸作用 48 h 后,细胞中 NF- κ B 和 bcl-2 表达呈剂量依赖性下降, bax 表达呈剂量依赖性上升,研究证实舒林酸可以通过 NF- κ B 途径促进人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡。

2.2 对结直肠癌作用的研究 吴志刚等^[15]探讨舒林酸对结直肠癌发生、发展的研究中,发现舒林酸能使结直肠癌细胞 SW480FasL 蛋白表达明显降低,并且呈剂量依赖性,实验中还研究了将不同浓度舒林酸作用后 SW480 细胞诱导细胞凋亡的变化,流式细胞术检测结果显示随着舒林酸浓度升高,SW480 细胞诱导淋巴细胞凋亡的作用明显下降。聂家艳等^[16]观察舒林酸对人结肠癌 Lovo 细胞株凋亡的及相关基因表达谱的影响研究中,透射电镜观察发现舒林酸实验组细胞体积缩小、核解体、核仁消失、凋亡小体出现等,应用流式细胞仪检测舒林酸实验组细胞凋亡率呈时间剂量依赖性上升,基因芯片杂交筛选出差异表达基因 1013 条,舒林酸诱导人结肠癌 Lovo 细胞凋亡的作用可能是上调或者某些凋亡相关基因的表达。有关研究显示^[17,18],舒林酸作用于结直肠癌细胞株 HT-29,可以抑制结直肠癌细胞株 HT-29 增殖并诱导凋亡,改变细胞周期分布,细胞周期阻滞可能是使细胞凋亡的机制。Tai WP 等^[19]证实舒林酸能够剂量和时间依赖性方式诱导人结肠癌细胞株 HT-29 细胞凋亡并抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。刘军等^[20]研究舒林酸对人结肠癌细胞 miRNA-17 和 miRNA-21 表达抑制作用机制探讨中发现,舒林酸能够抑制裸

鼠肿瘤的生长,其可能的机制是抑制 NF- κ B 的活性,继而抑制 NF- κ B 介导的 miRNA-17 和 miRNA-21 的转录水平,从而抑制肿瘤细胞的侵袭。Li 等^[21]研究报道舒林酸及代谢产物能抑制结肠癌细胞生长,并下调特异性蛋白 Sp 转录因子和 Sp 转录因子调节的致癌基因产物,包括 bcl-2、表皮生长因子受体(EGFR)、细胞周期蛋白 D1、NF- κ B 的 p65 亚基以及血管内皮生长因子(VEGF),林酸及代谢产物还诱导活性氧(ROS),降低结肠癌细胞中 microRNA-27a 的水平,导致 Sp 蛋白的下调。Mladenova^[22]等将舒林酸作用于结肠癌细胞系,研究对其影响及可能的机制,研究结果显示舒林酸硫化物能够促细胞凋亡以及诱导促炎性 NF- κ B 和 AP-1 信号传导。

2.3 对家族性腺瘤性息肉作用的研究 家族性腺瘤性息肉(familial adenomatous polyposis, FAP)是常染色体显性遗传病,如不予以治疗可发展成大肠癌,然而经典治疗方法如结肠次全切、全结肠切除、回肠造瘘等手术会严重影响患者的生活质量,而且直肠粘膜仍可能发生腺瘤或癌变。安燕芳等^[23]探讨舒林酸对家族性腺瘤性息肉病的临床疗效及可能的作用机制,10 例家族性腺瘤性息肉患者服用舒林酸 400 mg/d,2、6、9、12 个月观察腺瘤的数目、大小的变化以及检测用药前后腺瘤及平坦黏膜中增殖细胞核抗原(PCNA)和 Bcl-2 的表达。实验结果显示,舒林酸对家族性腺瘤性息肉病疗效显著,服用舒林酸后可使腺瘤明显消退。进一步探讨其机制可能是抑制腺瘤细胞中 Bcl-2 的表达,导致腺瘤细胞凋亡增加。李军等^[24]观察长期服用舒林酸对家族性腺瘤性息肉患者腺瘤消退的作用以及对腺瘤病理学表现的影响中,发现长期服用舒林酸可使家族性腺瘤性息肉患者腺瘤处于消退状态,并可以使绒毛管状腺瘤减少,腺瘤异型程度降低。Kim KY 等^[25]报告中发现,长期使用舒林酸可有效减少家族性腺瘤性息肉患者结肠息肉的大小和数量,而无需预防性结肠切除术和息肉切除术。

2.4 对肝癌作用的研究 肝癌是病死率仅次于胃癌、食管癌的第三大常见的消化系统恶性肿瘤,在我国,乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染是导致肝细胞癌发生的主要危险因素,黄伟平等^[26]用脂质体转染方法将 HBV X 基因转染到人肝癌 SMMC7721 细胞系中,蛋白免疫印迹结果显示瞬时转染 HBV X 基因能够上调人肝癌 SMMC7721 细胞 β -catenin 和 cyclinD1,应用一定浓度的舒林酸可以抑制 HBV X 基因作用,使

β -catenin 和 cyclinD1 的表达下调,并使 β -catenin 在核内聚集减少,表明舒林酸可以通过 Wnt 信号通路起到抑制肝癌细胞的作用。孙波等^[27]研究报道舒林酸可以剂量时间依赖性抑制肝细胞癌细胞的生长,通过电镜观察舒林酸实验组细胞核固缩、染色质凝集、胞浆空泡及新月形小体等典型的凋亡形态学改变,并且发现不同浓度舒林酸作用细胞 24 h 后,与对照组相比,细胞内 COX-2 及 Bcl-2 表达显著降低。

2.5 对胰腺癌作用的研究 引起胰腺癌的病因多样,病情复杂,目前治疗效果没有显著改善,五年生存率较低,是高致死率肿瘤之一。卞保祥等^[28]将舒林酸作用于人胰腺癌细胞 PANC-1,MTT 法检测不同浓度及时间舒林酸作用后均可使人胰腺癌细胞 PANC-1 细胞生长受到抑制,流式细胞术检测随着舒林酸浓度的增加,细胞早期凋亡率不断增加,RT-PCR 结果显示随着舒林酸浓度增加 β -catenin mRNA 表达量降低,免疫组织化学发现 β -catenin 蛋白随着舒林酸干预浓度增加和时间延长而逐渐降低。Murray OT 等^[29]研究发现磷酸化舒林酸在体外能强烈抑制人胰腺癌细胞的生长,有效抑制裸鼠胰腺移植瘤的生长,并且具有极好的安全性,微阵列分析显示其可能的机制与诱导活化的 T 细胞的核因子, NFATc1 基因的表达有关。

2.6 对卵巢癌作用的研究 卵巢癌是严重威胁妇女生命的恶性肿瘤之一,其病死率居妇产科恶性肿瘤的首位,具有起病隐匿、诊断困难、已转移易复发的特点,目前对于卵巢癌的发病机制尚不明确。邵娟等^[30]研究舒林酸对卵巢癌细胞系 CP70 顺铂耐药性的逆转录作用中,发现舒林酸可以抑制卵巢癌耐顺铂细胞 CP70 增殖的作用,联合组可增强耐顺铂卵巢癌细胞 CP70 的生长抑制作用,蛋白免疫印迹显示联合顺铂与舒林酸作用耐药卵巢癌细胞系 CP70 48 h 后,与单一顺铂处理组相比, β -catenin 蛋白表达量明显降低,提示 β -catenin 可能与卵巢癌耐药细胞 CP70 耐药存在一定的关系。

2.7 对乳腺癌作用的研究 乳腺癌死亡率居女性恶性肿瘤之首,是最常见的恶性肿瘤之一,乳腺癌在我国发生率呈上升趋势、趋向年轻化^[31,32]。周运江等^[33]探讨舒林酸硫化物对人乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖与凋亡的影响研究中,舒林酸硫化物作用 24 h,48 h,72 h 后,人乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖均受到明显抑制,且具有剂量时间依赖性,蛋白免疫印迹检测结果

显示舒林酸硫化物可以下调 Bcl-2 蛋白水平,上调 Bax 蛋白水平,抑制线粒体细胞色素 C 水平,升高胞质细胞色素 C 水平,上调细胞中 Cleaved Caspase-3 蛋白表达,进而促进人乳腺癌细胞 SKBR-3 的凋亡。**2.8 对宫颈癌作用的研究** 研究发现 NF- κ B 的异常激活可能是某些肿瘤对化疗、放疗不敏感的机制。舒林酸为 NF- κ B 的抑制性药物^[34]。将舒林酸处理体外培养的宫颈癌 SiHa 细胞株,再加入顺铂刺激,TUNEL 和流式细胞术检测细胞凋亡增加,使用舒林酸预处理可使 S 期细胞的数量减少,蛋白免疫印迹结果显示舒林酸可以抑制顺铂诱导的 P65 表达,表明舒林酸能抑制顺铂对宫颈癌 SiHa 细胞的 NF- κ B 激活,进而增加宫颈癌 SiHa 细胞对顺铂化疗的敏感性^[35]。

2.9 对肺癌作用的研究 肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,b-lapachone 是树皮乙醇提取物中主要成分,对于各种肿瘤包括肺癌是一种有前途的潜在治疗药物,相关研究发现舒林酸及代谢产物能够通过增加氧化还原酶(NQO1)活性和表达来协同增加 b-lapachone 的抗癌作用,有望为肺癌提供新的组合疗法^[36]。非甾体类抗炎药(NSAIDs)舒林酸已被报道抑制肺癌迁移和入侵。舒林酸能够抑制 TGF- β_1 诱导的上皮-间质转化(EMT)并通过去乙酰化酶 sirtuin 1(SIRT1)的下调抑制肺癌细胞迁移和侵袭^[37]。

3 展望

尽管舒林酸预防肿瘤的发生及抑制肿瘤的生长、转移在动物实验中取得了一定的效果,临床预防消化道肿瘤也取得了一定的成绩,可能是重要的预防和治疗癌症候选药物。但舒林酸真正在临床上要有更广泛的应用,还要面临许多问题,如舒林酸用于肿瘤治疗还缺乏临床资料和经验;舒林酸对肿瘤的作用机制还有待于进一步证实;应用临床肿瘤的防治需要循证医学的支持;舒林酸所带来的具体毒副作用也不具体等,因此还需要更多深入工作要做。

参考文献:

- [1]Sandall S,Fagerstrom C,Ferenz NP,et al.A Birl-Sli15 complex connects centromeres to microtubules and is required to sense kinetochore tension[J].Cell,2008,127(6):1179-1191.
- [2]Gurpinar E,Grizzle WE,Piazza GA.NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how?[J].Clin Cancer Res,2014,20(5):1104-1113.
- [3]Sano H,Kawahito Y,Wilder RL,et al.Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer [J].Cancer Res,1995,55(17):3785-3789.
- [4]Ferrai JG,Wallace JL,Mcknighe W,et al.Induction of cy-

- cloxygenase-1 and 2 in the rat stomach during end toxemia: role in resistance to damage[J].Gastvoenterol,1997(113):195.
- [5]刘宇飞,陈路,胡余昌,等.乳头状汗腺瘤 9 例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2010,26(2):215-219.
- [6]Konopka TE, Barker JE, Bamford TL, et al. Nitric oxide synthase II gene disruption: Implications for tumor growth and vascular endothelial growth production[J]. Cancer Res, 2001, 61(7):3182-3187.
- [7]Zech B, Kohl R, von Knethen A, et al. Nitric oxide donors inhibit formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome and activation of caspases[J]. Biochem, 2003, 371(Pt3):1055-1064.
- [8]Callejas NA, Fernandes-Martinez A, Castrillo A, et al. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 delay the activation of nuclear factor kappa B and attenuate the expression of inflammatory genes in murine macrophages treated with lipopolysaccharide[J]. Mol Pharmacol, 2003, 63(3):671-677.
- [9]Vermeulen L, Vanden Berghe W, Haegeman G. Regulation of NF-kappa B transcriptional activity [J]. Cancer Treat Res, 2006(130):89-102.
- [10]Josbert JK, Johan AO, Paul D, et al. Molecular analysis of sulindac resistant adenomas in familial adenomatous polyposis[J]. Clin Cancer Res, 2001(7):4000-4007.
- [11]ENJ Boon, JJ Keller, TAM Wornhoudt, et al. Sulindac targets nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signaling in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis and in human colorectal cancer lines[J]. Br J Cancer, 2004(90):224-229.
- [12]周蕾,于东红,王萍,等.舒林酸对胃癌细胞株 BGC-823 作用的实验研究[J].蚌埠医学院学报,2007,32(2):132-135.
- [13]费素娟,朱祖安,刘莹.尼美舒利、舒林酸对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及 COX-2、iNOS 表达的抑制作用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2005,25(12):914-917.
- [14]蔡红星,朱祖安,朱正秋. NF-kappa B 途径在舒林酸促人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡中的作用 [J]. 徐州医学院学报,2009,29(12):856-859.
- [15]吴志刚,马庆久,何显力,等.舒林酸对结肠癌细胞系 SW480 FasL 蛋白表达及诱导淋巴细胞凋亡的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2005,26(4):374-376.
- [16]聂家艳,黄杰安,唐国都等.舒林酸对人结肠癌细胞凋亡及相关基因表达谱的作用 [J]. 世界华人消化杂志,2008,16(25):2826-2830.
- [17]耿礼文,赵韵春,梁桃.舒林酸抑制结肠癌细胞株增殖诱导凋亡[J].重庆医学,2008,37(15):1704-1708.
- [18]吴小娟,刘雪,汤绍辉等.舒林酸对结肠癌细胞 HT-29 增殖和凋亡的影响[J].现代医院,2016,16(5):653-655.
- [19]Tai WP, Hu PJ, Wu J, et al. The inhibition of Wnt/beta-catenin signaling pathway in human colon cancer cells by sulindac. Tumori, 2014, 100(1):97-101.
- [20]刘军,牟艳玲,靳晶,等.舒林酸对人结肠癌细胞 miRNA-17 和 miRNA-21 表达抑制作用机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(7):485-489.
- [21]Li X, Pathi SS, Safe S. Sulindac sulfide inhibits colon cancer cell growth and downregulates specificity protein transcription factors[J]. BMC Cancer, 2015, 16(15):974.
- [22]Mladenova D, Pangon L, Currey N. Sulindac activates NF-kappa B signaling in colon cancer cells[J]. Cell Commun Signal, 2013, 1(11):73.
- [23]安燕芳,吕愈敏,叶嗣懋.舒林酸对家族性腺瘤性息肉病的疗效及作用机制的探讨[J].中华消化杂志,2000,20(4):243-245.
- [24]李军,吕愈敏,顾芳.舒林酸治疗家族性腺瘤性息肉病患者结直肠腺瘤的长期疗效观察 [J]. 肿瘤防治研究,2008,35(12):888-891.
- [25]Kim KY, Jeon SW, Park JG, et al. Regression of Colonic Adenomas After Treatment With Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis: A Case With a 2-Year Follow-up Without a Prophylactic Colectomy [J]. Ann Coloproctol, 2014, 30(4):201-204.
- [26]黄伟平,黄月红,陈治新,等.舒林酸对 HBV X 基因转染的肝癌细胞 Wnt 信号通路的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(8):703-706.
- [27]孙波,吴云林,王升年,等.舒林酸诱导人肝细胞凋亡及环氧化酶-2 和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J].中华消化杂志,2002,22(6):338-340.
- [28]卞保祥,宋子琰,熊光苏.舒林酸对人胰腺癌细胞 PANC-1 增殖和凋亡的影响及机制探讨[J].中国生化药理学杂志,2014,7(34):23-26.
- [29]Murray OT, Wong CC, Vrankova K, et al. Phospho-sulindac inhibits pancreatic cancer growth: NFATc1 as a drug resistance candidate[J]. Int J Oncol, 2014, 44(2):521-529.
- [30]邵娟,辛晓燕,魏燕,等.舒林酸对卵巢细胞系 CP70 顺铂耐药性的逆转作用[J].现代肿瘤医学,2011,19(2):208-211.
- [31]Zhang W, Pan YL. Recombinant human endostatin combined with vinorelbine - cisplatin chemotherapy in treatment of human breast cancer xenograft in nude mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2011(28):1085-1090.
- [32]Rubin R. Researchers ponder aspirin's potential in preventing cancer[J]. JAMA, 2014(312):1501-1502.
- [33]周运江,王虎,随何欢,等.舒林酸硫化物对人乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖与凋亡的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(23):2325-2328.
- [34]Takada Y, Bhardwaj A, Potdar P, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappa B activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation[J]. Oncogene, 2004, 23(57):9247-9258.

(上接第 38 页)

[35]谢灵遐,胡丽娜,陈恒禧,等.NF- κ B 抑制物对顺铂诱导宫颈癌 SiHa 细胞凋亡的影响[J].四川大学学报(医学版),2013,44(1):36-41.

[36]Hsiu-Ni Kung,Tsai-Yun Weng,Yu-Lin Liu,et al.Sulindac Compounds Facilitate the Cytotoxicity of b-Lapachone by Up-Regulation of NAD (P)H QuinoneOxidoreductase in Human Lung Cancer Cells[J].PLoS One,2014,9(2):e88122.

[37]Cha BK,Kim YS,Hwang KE.Celecoxib and sulindac inhibit TGF- β_1 -induced epithelial-mesenchymal transition and suppress lung cancer migration and invasion via downregulation of sirtuin 1[J].Oncotarget,2016,7(35):57213-57227.

收稿日期:2018-5-21;修回日期:2018-5-30

编辑/杨倩