

# 盐霉素联合 X 射线照射对食管癌 ECA109 及 TE13 细胞增殖及细胞周期的影响

张永芹, 左 云, 王少开, 陈志鹏, 卢玮冬, 许 震

(苏州大学附属张家港医院肿瘤科, 江苏 苏州 215600)

**摘要:** 目的 研究盐霉素联合 X 射线照射对人食管癌 ECA109 及 TE13 细胞增殖及细胞周期的影响。方法 取对数生长期的 ECA109 及 TE13 细胞, 将其分为对照组、不同浓度盐霉素组、6 Gy X 射线照射组以及不同浓度盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组。在干预后 24、48 h 后, 采用 CCK-8 法检测各组细胞增殖率。然后取对数生长期的 ECA109 及 TE13 细胞, 将其分为对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、6 Gy X 射线照射组和 0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组, 采用流式细胞术检测各组 ECA109 及 TE13 细胞的细胞周期。结果 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组干预 24、48 h 后 ECA109 细胞及 TE13 细胞增殖率低于对照组 ( $P<0.05$ ); 0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组干预 24、48 h 后 ECA109 及 TE13 细胞增殖率均低于 6 Gy X 射线照射组 ( $P<0.05$ ); 0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组 ECA109 细胞及 TE13 细胞  $G_0/G_1$  期细胞比例低于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组, 0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组 ECA109 细胞及 TE13 细胞  $G_2/M$  期比例高于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组 ( $P<0.05$ )。结论 盐霉素对 ECA109 及 TE13 细胞均具有增殖抑制作用, 且呈浓度和时间依赖性。盐霉素和 X 射线联合作用的抑制效果明显优于二者单独作用, 其机制可能与盐霉素联合射线联合引起 ECA109 及 TE13 细胞  $G_2/M$  期阻滞有关。

**关键词:** 盐霉素; 食管癌; 增殖抑制; 细胞周期

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.07.016

文章编号: 1006-1959(2023)07-0090-06

## Effect of Salinomycin Combined with X-irradiation on Proliferation and Cell Cycle of Esophageal Cancer ECA109 and TE13 Cells

ZHANG Yong-qin, ZUO Yun, WANG Shao-kai, CHEN Zhi-peng, LU Wei-dong, XU Zhen

(Department of Oncology, the Affiliated Zhangjiagang Hospital of Soochow University, Suzhou 215600, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To study the effect of salinomycin combined with X-ray irradiation on the proliferation and cell cycle of human esophageal cancer ECA109 and TE13 cells. **Methods** ECA109 and TE13 cells in logarithmic growth period were divided into control group, salinomycin group of different concentrations, 6 Gy X-ray irradiation group and salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation group. CCK-8 method was used to detect the cell proliferation rates in various groups at 24 and 48 h after treatment. ECA109 and TE13 cells in logarithmic growth phase were divided into control group, 0.1  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group, 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group, 6 Gy X-ray irradiation group, 0.1  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation group and 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation group. The cell cycle percentage of ECA109 and TE13 cells in each group was detected by flow cytometry. **Results** The proliferation rates of ECA109 cells and TE13 cells in 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 50 and 100  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin groups were lower than those in control group at 24, 48 h after intervention ( $P<0.05$ ). The proliferation rates of ECA109 and TE13 cells in the 0.1 and 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation groups were lower than those in the 6 Gy X-ray irradiation group after 24 and 48 h of intervention ( $P<0.05$ ). The proportion of  $G_0/G_1$  phase cells in ECA109 cells and TE13 cells in 0.1 and 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation groups was lower than that in control group, 0.1  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group, 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group and 6 Gy X-ray irradiation group; the proportions of ECA109 cells and TE13 cells in  $G_2/M$  phase in 0.1 and 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin combined with 6 Gy X-ray irradiation groups were higher than those in control group, 0.1  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group, 0.5  $\mu\text{mol/L}$  salinomycin group and 6 Gy X-ray irradiation group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Salinomycin can inhibit the proliferation of ECA109 and TE13 cells in a concentration-dependent and time-dependent manner, and the combined effect of salinomycin and X-ray is better than that of the two alone, the mechanism may be related to the  $G_2/M$  phase arrest of ECA109 and TE13 cells caused by the combination of salinomycin and X-ray.

**Key words:** Salinomycin; Esophageal cancer; Proliferation inhibition; Cell cycle

基金项目: 张家港市卫计系统青年科技项目(编号: ZJGQNKJ201707)

作者简介: 张永芹(1983.1-), 女, 江苏连云港人, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤放疗化疗诊治及研究

通讯作者: 左云(1965.1-), 女, 江苏扬州人, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤放疗化疗诊治及研究

在全球范围内,食管癌的发病率和死亡率均位于前 10,其中一半以上的食管癌新发病例集中在我国<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>,我国食管癌的发病率居第 6 位,死亡率居第 4 位。尽管近年食管癌诊断、治疗技术不断进步,但预后仍然很差,5 年生存率不足 30%<sup>[3]</sup>。由于食管癌早期症状不明显,约 70% 的食管肿瘤患者确诊时临床分期已为中晚期,错失手术切除机会,这些患者通常需要采取放化疗为主的综合治疗以控制肿瘤进展,改善患者生存时间<sup>[4]</sup>。目前食管癌对于放化疗耐受的机制仍不明确,其治疗仍是临床难点。因此,寻找能增加食管癌细胞放疗敏感性的药物,提高食管癌患者对放疗的敏感性,改善患者生存质量并延长患者的生存时间尤为重要。盐霉素系一类一元羧酸聚醚类动物专用抗菌药物,属于离子载体抗生素。近年来,在多种肿瘤中发现盐霉素具有抗肿瘤作用,其可激活胃癌细胞自噬<sup>[5]</sup>,破坏肠癌细胞增殖、分化微环境<sup>[6]</sup>,通过调节自噬、诱导乳腺癌细胞凋亡<sup>[7,8]</sup>等。此外,有研究表明<sup>[9,10]</sup>,盐霉素通过细胞内活性氧的释放、线粒体损伤、内质网应激、AKT1-mTOR 信号通路等多种途径发挥癌细胞自噬调节及凋亡诱导作用。同时,盐霉素能够逆转肿瘤细胞放疗抵抗及多重耐药<sup>[11]</sup>。本研究通过研究盐霉素单独或盐霉素联合 X 射线共同干预对食管癌 ECA109 及 TE13 细胞的增殖抑制作用及其对食管癌细胞周期的影响,探讨盐霉素是否具有放射增敏作用,以期对食管癌的治疗提供策略和理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂 胎牛血清购自美国 Gibco 公司;RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司;胰蛋白酶购自上海生物技术有限公司;CCK-8 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;盐霉素购自美国 Selleckchem 公司;Annexin V-FITC/PI 双染色法流式细胞检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 主要仪器 倒置显微镜(日本 Olympus 公司,BX-40);酶标仪(美国 Bio Rad 公司,680 型);流式细胞仪(美国 BD 公司,FACS ARIA);医用直线加速器(美国 Varian 公司,23EX)。

1.3 细胞培养 食管癌 ECA109 及 TE13 细胞获赠于江苏省人民医院,使用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,于 37 ℃、含 5%CO<sub>2</sub> 的恒温培养箱中培养,每 2~3 d 传代 1 次。

1.4 照射条件 室温环境,采用医用直线加速器 6MV X 线垂直照射,源靶距 100 cm,照射野面积 15 cm×15 cm,吸收剂量率为 570 cGy/min。照射时,细胞上方加培养基,厚度为 1.5 cm,使剂量建成在细胞层上。

1.5 CCK-8 法检测盐霉素对食管癌细胞增殖的影响 取对数生长期细胞,接种于 96 孔细胞培养板,每孔 4×10<sup>3</sup>~6×10<sup>3</sup> 个细胞,每孔终体积 100 μl,待细胞贴壁后,分别加入终浓度为 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100 μmol/L 的盐霉素,每组设 6 个复孔。同时,设调零组(仅加入 RPMI 1640 培养基 100 μl)及对照组(仅加入单细胞悬液),然后继续培养 24、48 h 后,弃去药物,应用 PBS 清洗 1~2 遍,每孔加入 100 μl 新鲜培养液,再向每孔加入 10 μl CCK-8 溶液,继续孵育 2 h,用酶标仪在波长 490 nm 处检测吸光度(A)值。按照以下公式计算细胞增殖率:细胞增殖率=(加药组 A 值-调零组 A 值)/(对照组 A 值-调零组 A 值)×100%。计算盐霉素作用后食管癌细胞的增殖抑制率。

1.6 CCK-8 法检测盐霉素联合 X 射线照射对食管癌细胞增殖的影响 将对数生长期细胞接种于 96 孔细胞培养板,每孔 4×10<sup>3</sup>~6×10<sup>3</sup> 个细胞,每孔终体积 100 μl,待细胞贴壁后,分别加入终浓度为 0.1、0.5 μmol/L 的盐霉素,每组设 6 个复孔。同时,设调零组(仅加入 RPMI 1640 培养基 100 μl)和对照组(仅加入单细胞悬液)。加入盐霉素作用 24 h,然后洗去药物,接着调零组、对照组及加药组均给予 6 MV X 射线垂直照射 6 Gy,照射后继续培养 24、48 h,加入 PBS,清洗 1~2 遍,每孔加入 100 μl 新鲜培养液,再向每孔加入 10 μl CCK-8 溶液,继续孵育 2 h,用酶标仪在波长 490 nm 处检测吸光度(A)值。按照以下公式计算细胞增殖率:细胞增殖率=(加药组 A 值-调零组 A 值)/(对照组 A 值-调零组 A 值)×100%。计算盐霉素联合射线作用后食管癌细胞的增殖抑制率。

1.7 流式细胞术检测细胞周期 将处于对数生长期的单细胞悬液接种于 6 孔细胞培养板中,每孔 1.5×10<sup>5</sup> 个细胞,分为对照组、0.1 μmol/L 盐霉素组、0.5 μmol/L 盐霉素组、6 Gy X 射线照射组、0.1 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组和 0.5 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组(加入 0.1 和 0.5 μmol/L

盐霉素 24 h 后给予 6 Gy X 射线照射)。培养 72 h 后收集细胞,离心弃上清,加入 500  $\mu\text{l}$  预冷的 PBS 重悬细胞,再加入 1000  $\mu\text{l}$  预冷的无水乙醇置于 4  $^{\circ}\text{C}$  固定过夜。PBS 洗去固定液,加入 100  $\mu\text{l}$  RNase, 37  $^{\circ}\text{C}$  水浴 30 min,加入 400  $\mu\text{l}$  PI 染色,4  $^{\circ}\text{C}$  避光 30 min,然后上机检测,分析实验结果。实验重复 3 次。

1.8 统计学方法 采用 SAS 8.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义, $P<0.01$  表示统计学意义显著。

## 2 结果

2.1 盐霉素对食管癌 ECA109 及 TE13 细胞增殖的影响 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组干预 24、48 h 后 ECA109 细胞及 TE13 细胞

增殖率低于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 盐霉素联合 X 射线照射对食管癌 ECA109 及 TE13 细胞增殖的影响 0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组干预 24、48 h 后 ECA109 及 TE13 细胞增殖率均低于 6 Gy X 射线照射组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 盐霉素对 ECA109 及 TE13 细胞周期的影响 0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组  $G_0/G_1$  期细胞比例低于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组,0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组  $G_2/M$  期比例高于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组( $P<0.05$ ),见图 1、图 2。

表 1 各组 ECA109 细胞、TE13 细胞增殖率比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

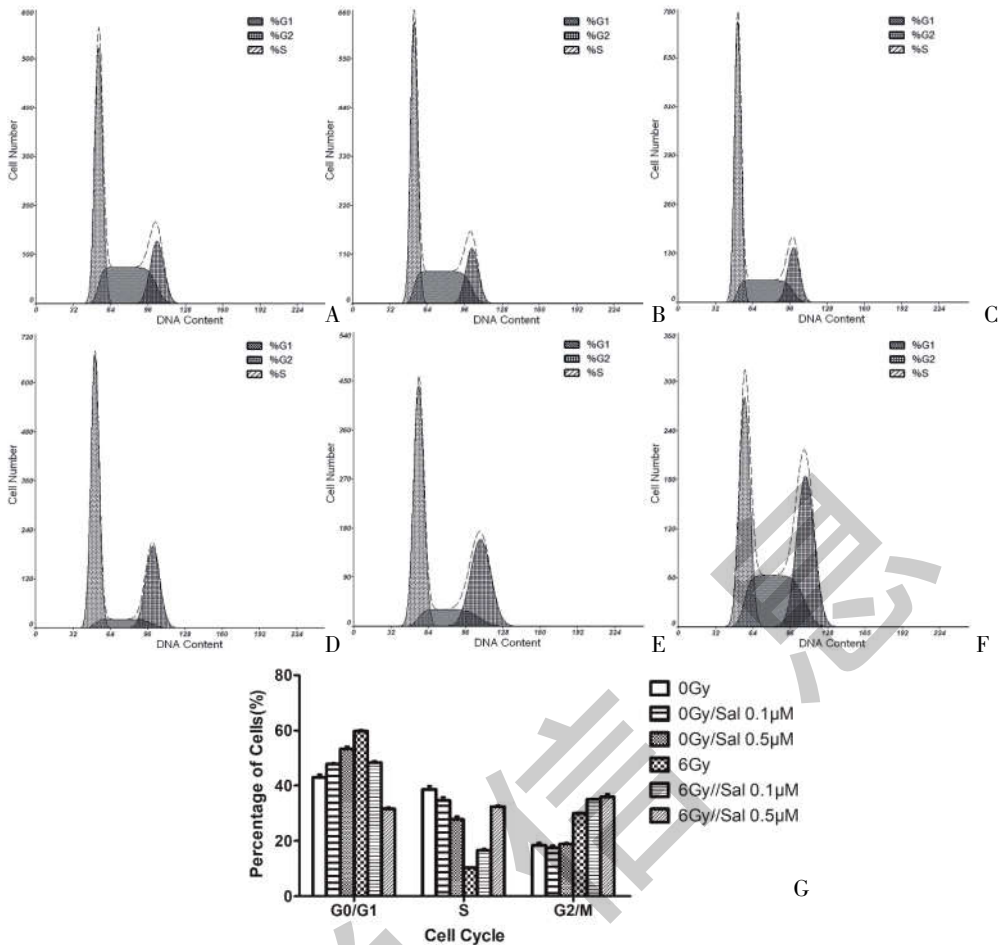
组别	ECA109 细胞		TE13 细胞	
	干预 24 h 后	干预 48 h 后	干预 24 h 后	干预 48 h 后
对照组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
盐霉素组				
0.1 $\mu\text{mol/L}$	0.93 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.02*	0.88 $\pm$ 0.03*	0.88 $\pm$ 0.03*
0.25 $\mu\text{mol/L}$	0.90 $\pm$ 0.03*	0.86 $\pm$ 0.05*	0.75 $\pm$ 0.05*	0.82 $\pm$ 0.03*
0.5 $\mu\text{mol/L}$	0.88 $\pm$ 0.05*	0.68 $\pm$ 0.05**	0.68 $\pm$ 0.03**	0.67 $\pm$ 0.03**
1 $\mu\text{mol/L}$	0.66 $\pm$ 0.06*	0.62 $\pm$ 0.06**	0.61 $\pm$ 0.04**	0.62 $\pm$ 0.04**
2.5 $\mu\text{mol/L}$	0.57 $\pm$ 0.06**	0.53 $\pm$ 0.02**	0.46 $\pm$ 0.05**	0.51 $\pm$ 0.04**
5 $\mu\text{mol/L}$	0.52 $\pm$ 0.02**	0.48 $\pm$ 0.05**	0.39 $\pm$ 0.03**	0.41 $\pm$ 0.03**
10 $\mu\text{mol/L}$	0.46 $\pm$ 0.05**	0.36 $\pm$ 0.04**	0.36 $\pm$ 0.02**	0.33 $\pm$ 0.03**
50 $\mu\text{mol/L}$	0.29 $\pm$ 0.02**	0.13 $\pm$ 0.01**	0.28 $\pm$ 0.03**	0.17 $\pm$ 0.02**
100 $\mu\text{mol/L}$	0.09 $\pm$ 0.01**	0.04 $\pm$ 0.02**	0.10 $\pm$ 0.01**	0.09 $\pm$ 0.01**

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

表 2 不同浓度盐霉素联合 6 Gy X 射线照射 24、48 h 后 ECA109 细胞增殖率比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

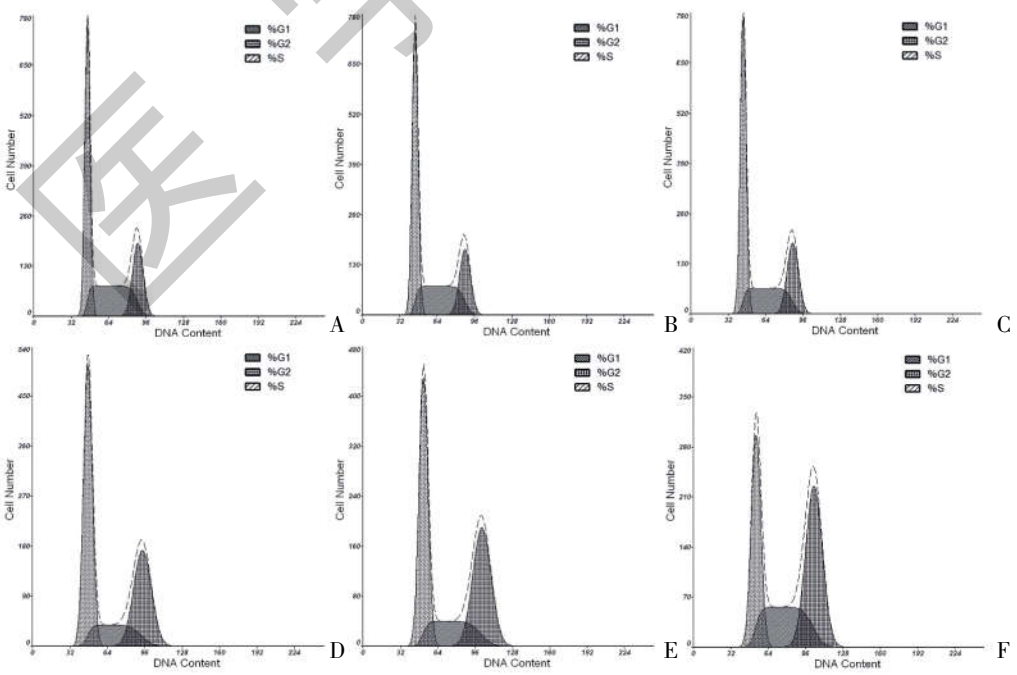
组别	ECA109 细胞		TE13 细胞	
	干预 24 h 后	干预 48 h 后	干预 24 h 后	干预 48 h 后
6 Gy X 射线照射组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
0.1 $\mu\text{mol/L}$ 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组	0.78 $\pm$ 0.11**	0.60 $\pm$ 0.26*	0.76 $\pm$ 0.08**	0.54 $\pm$ 0.21**
0.5 $\mu\text{mol/L}$ 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组	0.75 $\pm$ 0.17*	0.52 $\pm$ 0.18**	0.73 $\pm$ 0.16**	0.45 $\pm$ 0.18**

注:与 6 Gy X 射线照射组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$



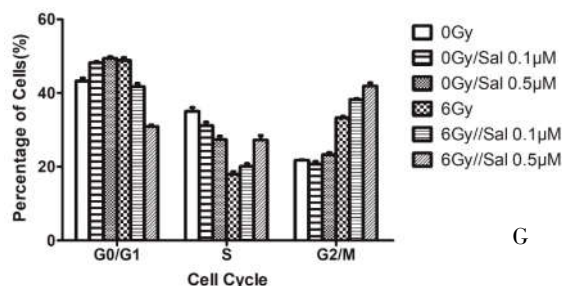
注:A:对照组;B:0.1 μmol/L 盐霉素组;C:0.5 μmol/L 盐霉素组;D:6 Gy X 射线照射组;E:0.1 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;F:0.5 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;G:各组细胞周期比较

图 1 盐霉素和 X 射线照射对食管癌 ECA109 细胞周期的影响



注:注:A:对照组;B:0.1 μmol/L 盐霉素组;C:0.5 μmol/L 盐霉素组;D:6 Gy X 射线照射组;E:0.1 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;F:0.5 μmol/L 盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;G:各组细胞周期比较

图 2 盐霉素和 X 射线照射对食管癌 TE13 细胞周期的影响



注:注:A:对照组;B:0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组;C:0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组;D:6 Gy X 射线照射组;E:0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;F:0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组;G:各组细胞周期比较

图 2 盐霉素和 X 射线照射对食管癌 TE13 细胞周期的影响(续)

### 3 讨论

虽然医疗技术不断创新发展,疾病的诊疗水平日益提高,但食管癌的治疗效果仍然不理想,目前食管癌患者 5 年生存率不足 30%<sup>[3]</sup>。放射治疗在食管癌治疗过程中发挥着重要作用,但由于肿瘤细胞的辐射抗性以及正常组织细胞对射线的耐受性,治疗效果仍不理想。因此,通过干预增加食管癌细胞对放疗的敏感性具有非常重要的意义<sup>[12]</sup>。

多项研究表明<sup>[13-16]</sup>,盐霉素在体内外实验中具有抑制肿瘤细胞生长的作用,且对机体的细胞毒性较低。本研究结果显示,0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、50、100  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组干预 24、48 h 后 ECA109 细胞及 TE13 细胞增殖率低于对照组( $P<0.05$ ),提示盐霉素可以抑制食管癌 ECA109、TE13 细胞增殖,呈时间和浓度依赖性。0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组干预 24、48 h 后 ECA109 及 TE13 细胞增殖率均低于 6 Gy X 射线照射组( $P<0.05$ ),提示盐霉素和电离辐射联合作用对 ECA109、TE13 细胞的增殖抑制更加明显,表明电离辐射联合盐霉素后对食管癌细胞的毒性作用加强。此外,0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组 ECA109 细胞及 TE13 细胞  $G_0/G_1$  期细胞比例低于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组,提示盐霉素能够诱导 ECA109、TE13 细胞发生  $G_0/G_1$  期阻滞,使细胞停滞在 DNA 合成前期,进而抑制肿瘤细胞的增殖。另有研究也发现<sup>[17-19]</sup>,盐霉素能够诱导视网膜母细胞瘤细胞发生  $G_1$  期阻滞。Tyagi M 等<sup>[20]</sup>研究发现,盐霉素可诱导乳腺癌细胞 DNA 损伤,同时诱导乳腺癌细胞  $G_1$  期阻滞。细胞周期指细胞从一次分裂完成开始到下一

次分裂结束所经历的全过程,分为间期和分裂期 2 个阶段,其中间期又分为 DNA 合成前期( $G_1$  期)、DNA 合成期(S 期)与 DNA 合成后期( $G_2$  期)。处于细胞周期的不同阶段,肿瘤细胞对射线的敏感性也不一样,一般认为肿瘤细胞处于  $G_2/M$  期时对放疗最敏感, $G_1$  期次之,S 期敏感性最低<sup>[21]</sup>。因此,如果可以使肿瘤细胞处于对射线敏感的细胞周期时相,就能够增加细胞的放疗敏感性。Zhang L 等<sup>[22]</sup>应用流式细胞技术研究了恩度对人肺癌 A549 细胞的影响,结果发现恩度可以增强肺癌 A549 细胞的放射敏感性,这可能和恩度使 A549 细胞阻滞于  $G_2/M$  期相关。张晓英等<sup>[23]</sup>研究显示,X 射线可导致口腔癌细胞发生  $G_2/M$  期阻滞。也有研究发现<sup>[24]</sup>,细胞周期蛋白酶抑制剂 THZ1 联合 X 射线时, $G_2/M$  期细胞明显增加, $G_0/G_1$  期细胞明显减少。本研究通过对各组细胞周期检测发现,0.1、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素联合 6 Gy X 射线照射组 ECA109 细胞及 TE13 细胞  $G_2/M$  期比例高于对照组、0.1  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组、0.5  $\mu\text{mol/L}$  盐霉素组及 6 Gy X 射线照射组,提示单纯电离辐射和盐霉素联合电离辐射均能诱导 ECA109、TE13 细胞发生  $G_2/M$  期阻滞,细胞被阻滞在对射线更为敏感的  $G_2/M$  期。盐霉素与 X 射线联合作用的效果明显优于盐霉素单独作用,对 ECA109、TE13 细胞的抑制作用更强,这其中细胞周期的变化很可能是引起上述现象的因素之一,详细机制尚需从细胞凋亡、细胞自噬和 DNA 损伤修复等方面进行深入的研究。

综上所述,盐霉素对 ECA109、TE13 细胞具有增殖抑制作用和放射增敏作用,并呈浓度和时间依赖性,盐霉素和 X 射线的联合抑制效果明显优于二者单独应用,其机制可能是二者联合作用引起

ECA109、TE13 细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期阻滞。因此,盐霉素联合 X 射线照射可能提高食管癌患者治疗效果,为食管癌的治疗提供了新的思路。

#### 参考文献:

- [1]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2]郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [3]Malhotra GK,Yanala U,Ravipati A,et al.Global trends in esophageal cancer[J].J Surg Oncol,2017,115(5):564-579.
- [4]Hayes T,Smyth E,Riddell A,et al.Staging in Esophageal and Gastric Cancers [J].Hematol Oncol Clin North Am,2017,31(3):427-440.
- [5]赵明,牛杰,李芳芹,等.盐霉素联合顺铂对人胃癌细胞 MKN-45 增殖和凋亡的影响 [J].山东大学学报(医学版),2017,55(5):31-35.
- [6]Tsakiris N,Fauvet F,Ruby S,et al.Combined nanomedicines targeting colorectal cancer stem cells and cancer cells[J].J Control Release,2020,326:387-395.
- [7]李芳,黄果,彭平,等.自噬相关基因 3 过表达促进乳腺癌细胞自噬并抑制盐霉素诱导的细胞凋亡[J].南方医科大学学报,2019,39(2):162-168.
- [8]Jiang J,Li H,Qaed E,et al.Salinomycin,as an autophagy modulator—a new avenue to anticancer: a review [J].J Exp Clin Cancer Res,2018,37(1):26.
- [9]蒋鸿涛,吴涛,章运生,等.盐霉素及 mTOR 信号通路对前列腺癌 DU145 干细胞的影响 [J].实用医学杂志,2017,33(13):2092-2096.
- [10]韩晓翠,李百隆,于立辉,等.盐霉素通过下调 miR-221 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的实验观察[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(9):962-967.
- [11]Dewangan J,Srivastava S,Rath SK.Salinomycin: A new paradigm in cancer therapy [J].Tumour Biol,2017,39(3):1010428317695035.
- [12]教经盛,鲍志荣,全红.纳米复合材料 GO@AgPt 对非小细胞肺癌的放射增敏作用[J].中国医学物理学杂志,2020,37(4):514-519.
- [13]Kusunoki S,Kato K,Tabu K,et al.The inhibitory effect of salinomycin on the proliferation,migration and invasion of human endometrial cancer stem-like cells[J].Gynecologic Oncology,2013,129(3):598-605.
- [14]Li R,Dong T,Hu C,et al.Salinomycin repressed the epithelial-mesenchymal transition of epithelial ovarian cancer cells via downregulating Wnt/B-catenin pathway [J].Onco Targets and Therapy,2017,10:1317-1325.
- [15]Huang X,Borgström B,Stegmayr J,et al.The Molecular Basis for Inhibition of Stemlike Cancer Cells by Salinomycin[J].ACS Central Science,2018,4(6):760-767.
- [16]Fu YZ,Yan YY,He M,et al.Salinomycin induces selective cytotoxicity to MCF-7 mammosphere cells through targeting the Hedgehog signaling pathway [J].Oncology Reports,2016,35(2):912-922.
- [17]Dewangan J,Srivastava S,Mishra S,et al.Salinomycin inhibits breast cancer progression via targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF mediated tumor angiogenesis in vitro and in vivo[J].Biochemical Pharmacology,2019,164:326-335.
- [18]Zhang Y,Li F,Liu L,et al.Salinomycin-induced autophagy blocks apoptosis via the ATG3/AKT/mTOR signaling axis in PC-3 cells[J].Life Sciences,2018,207:451-460.
- [19]Alqahtani T,Kumarasamy VM,Huczyński A,et al.Salinomycin and its derivatives as potent RET transcriptional inhibitors for the treatment of medullary thyroid carcinoma[J].Int J Oncol,2020,56(1):348-358.
- [20]Tyagi M,Patro BS.Salinomycin reduces growth,proliferation and metastasis of cisplatin resistant breast cancer cells via NF-kB deregulation[J].Toxicol in Vitro,2019,60:125-133.
- [21]Shi L,Zhang S,Wu H,et al.MiR-200c increases the radiosensitivity of non-small-cell lung cancer cell line A549 by targeting VEGF-VEGFR2 pathway [J].PLoS One,2013,8(10):e78344.
- [22]Zhang L,Ge W,Hu K,et al.Endostar down-regulates HIF-1 and VEGF expression and enhances the radioresponse to human lung adenocarcinoma cancer cells [J].Mol Biol Rep,2012,39(1):89-95.
- [23]张晓英,赵云,刘桂香,等.放射线对人舌鳞癌细胞系 Tca8113 细胞生物学效应的影响[J].山东大学学报(医学版),2019,57(2):70-74.
- [24]李文清,叶兰,姜玉华.CDK7 抑制剂 THZ1 对人胶质瘤细胞 U251 放疗的增敏性[J].山东大学学报(医学版),2021,59(1):8-13,27.

收稿日期:2022-06-13;修回日期:2022-06-27

编辑/杜帆