

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.010

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190301.1333.024.html(2019-03-04)

苯扎贝特联合顺铂抑制肺腺癌裸鼠移植瘤的生长及其机制研究*

王桂平^{1,2}, 李智斌¹, 张彦焘¹, 刘新艳²

(1. 广州卫生职业技术学院药学系, 广州 510180; 2. 广州医科大学杂志社, 广州 510182)

[摘要] **目的** 探讨苯扎贝特(BEZ)及联用顺铂(DDP)对肺腺癌裸鼠移植瘤的抑瘤作用及其机制。

方法 建立肺腺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤模型, 将 BALB/C-NU 裸鼠分成 4 组, 即对照组(生理盐水)、BEZ 组(200 mg/kg BEZ)、DDP 组(2 mg/kg DDP) 及联合组(200 mg/kg BEZ+2 mg/kg DDP)。比较各组肺癌移植瘤肿瘤体积及肿瘤生长抑制率; 通过流式细胞法检测移植瘤组织细胞凋亡; 采用实时荧光定量反转录 PCR(RT-qPCR)法检测移植瘤组织中白细胞介素 6(IL-6)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)及 NF-κB1 等基因表达。**结果** 各治疗组移植瘤生长呈不同程度抑制, BEZ 组、DDP 组、联合组抑瘤率分别为 27.69%、38.46%、52.30%。BEZ 组、DDP 组、联合组移植瘤细胞凋亡率分别为(11.74±1.21)%、(29.56±2.50)%、(43.24±4.83)% , 与 BEZ、DDP 组比较, 联合组细胞凋亡率明显增加($P<0.05$)。与对照组比较, BEZ、DDP、联合组移植瘤组织中炎症因子 IL-6、iNOS 及 COX-2 mRNA 的表达水平明显降低, 特别是联合组各炎症因子的表达抑制最为明显($P<0.05$)。**结论** BEZ 可抑制肺癌移植瘤生长, 并增强 DDP 抑瘤作用。

[关键词] 肺腺癌; 苯扎贝特; 顺铂; 小鼠, 裸; 炎症因子

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)09-1484-05

The inhibit effect of bezafibrate combined with cisplatin on the growth of lung cancer xenograft in nude mice and its mechanism*

WANG Guiping^{1,2}, LI Zhibin¹, ZHANG Yantao¹, LIU Xinyan²

(1. Department of Pharmacy, Guangzhou Health Science College, Guangzhou, Guangdong 510180, China;

2. Magazine of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510182, China)

[Abstract] **Objective** To observe the antitumor effect of bezafibrate (BEZ) or combined with cisplatin (DDP) on lung cancer xenograft in nude mice and explore its possible mechanism. **Methods** Lung cancer xenograft model was established by injecting A549 cells into subcutaneous tissue of nude mice. BALB/C-NU mice were randomly divided into four groups: the control group (saline), the BEZ group (200 mg/kg bezafibrate), the DDP group (2 mg/kg cisplatin) and the combined therapy group (200 mg/kg BEZ+2 mg/kg DDP). The volume and tumor growth inhibition rate of xenograft were compared. Cell apoptosis in xenograft tissues was detected by flow cytometry. mRNA expression levels of IL-6, iNOS, COX-2 and NF-κB1 in tumor tissues were detected by real-time fluorescence quantitative RT-PCR (RT-qPCR). **Results** The growth of xenograft was inhibited in different degree in different group. The inhibition rate of tumor growth in the BEZ, DDP and BEZ+DDP group was 27.69%, 38.46% and 52.30%, respectively. Cell apoptosis rate in the BEZ, DDP and BEZ+DDP group was (11.74±1.21)%, (29.56±2.50)% and (43.24±4.83)%, respectively. Compared with the BEZ or DDP group, the apoptosis rate increased significantly in the combined therapy group ($P<0.05$). Compared with the control group, the mRNA levels of IL-6, iNOS, COX-2 in the xenograft significantly decreased in other groups, especially in the BEZ+DDP group ($P<0.05$). **Conclusion** It is demonstrated that bezafibrate can significantly inhibit the growth of lung cancer xenograft, and enhance the antitumor effect of DDP.

[Key words] lung adenocarcinoma; bezafibrate; cisplatin; mice, nude; inflammatory cytokines

* 基金项目: 2016 年广东省科技发展专项资金(公益研究与能力建设方向)项目(2016A020215213, 粤科规财字[2016]128 号); 广东省广州市教育局 2016 年市属高校科研项目(1201620370, 穗科教[2016]148 号)。 作者简介: 王桂平(1974—), 副教授, 博士, 主要从事抗肿瘤药物筛选及机制研究。

肺癌是世界上癌症患者死亡的主要原因之一,对人类健康和生命威胁很大。早期手术仍是肺癌治疗最为有效的方法,但不幸的是,70%的肺癌发现时已进展为晚期,失去了手术治疗最佳时期。化疗是目前失去手术机会的肺癌治疗的主要手段,但肿瘤多药耐药的产生成为化疗的主要阻碍,因此,发现新的高效低毒的治疗药物,对延长肺癌患者的生命及降低死亡率有着迫切的临床需要。过氧化物酶增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)属于核激素受体超家族的成员,包括 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 3种亚型,其中 PPAR α 主要参与调节脂质代谢与糖代谢等生物学过程。有研究表明,PPAR α 受体通路也与肿瘤发生、进展关系密切,PPAR α 受体激动剂被发现可抑制肺癌、结肠癌、白血病、黑色素瘤及乳腺癌等肿瘤细胞生长^[1-4]。PPAR α 受体激动剂在肿瘤领域的研究逐渐受到重视,然而其抗肿瘤机制尚不清楚,有研究认为可能与降低三酰甘油、改善胰岛素抵抗、抗血管生成及诱导细胞凋亡等有关^[5]。苯扎贝特(bezafibrate, BEZ)是目前临床常用的一种贝特类降脂药,也是一种重要的 PPAR α 受体特异性激动剂,本研究以顺铂(cisplatin, DDP)为阳性药物,观察 BEZ 单用和联合 DDP 对人肺腺癌 A549 裸鼠移植瘤的抑瘤作用,并探讨其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞 人肺腺癌细胞系 A549 购自中山大学细胞库,培养于含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基中,并在 37℃,5% CO₂ 的环境中进行培养,0.25%胰蛋白酶消化传代备用。

1.1.2 实验动物 BALB/C-NU 小鼠(SPF 级)24 只,购自北京维通利华实验动物有限公司(NO:11400700063292)。SPF 级鼠料购自广东省医学实验动物中心供应(合格证号:0082700)。鼠龄 4~6 周,体质量 16~18 g,雄性,饲养于超净生物层流架内,温度控制在(22±3)℃,湿度控制在(50±20)%,灯光每天控制 12 h 开灯/12 h 黑暗循环。

1.1.3 仪器和试剂 苏州安泰洁净工作台(SW-CJ-IFD),倒置光学显微镜(OLYMPUS CKX41, U-CTR30-2),细胞恒温培养箱(Thermo scientific, HERACELL150i),智能型独立通气笼 IVC 系统(IS7,苏杭科技器材有限公司)及流式细胞仪(Becton Dickinson,美国)。胎牛血清、RPMI-1640 培养基、青霉素及链霉素等均购自 Hyclone; BEZ 和 DDP 购自美国 Sigma 公司。

1.2 方法

1.2.1 荷瘤裸鼠模型建立 将 A549 细胞悬液(浓度为 5×10⁷ 个/mL)接种于右侧腹部皮下,每鼠 0.1 mL,即每鼠接种 5×10⁶ 个活细胞。接种后每日观察裸鼠的饮食、活动、局部红肿及溃破等情况,按规定时间测量肿瘤体积。

1.2.2 实验分组及给药 当肿瘤的平均体积达到 100 mm³ 时,开始干预治疗。24 只荷瘤小鼠被随机分为 4 组:即对照组(生理盐水)、BEZ 组(200 mg/kg BEZ)、DDP 组(2 mg/kg DDP)及联合组(200 mg/kg BEZ+2 mg/kg DDP),每组 6 只。DDP 采用腹腔注射,BEZ 采用灌胃方法,每天 1 次,持续 3 周。实验期间注意观察裸鼠精神状况、进食、排便及体质量情况,实验 3 周后处死小鼠。

1.2.3 移植瘤体积测量 每 3 天称量小鼠体质量 1 次,用游标卡尺测量皮下移植瘤的长径(a)和短径(b),并按公式计算肿瘤体积:肿瘤体积(mm³)=[长度(mm)×宽度(mm)²]/2

1.2.4 移植瘤质量和抑瘤率测定 实验 3 周后,以颈椎脱位方式处死各组裸鼠,完整剥离肿块,去除血污、脂肪等非瘤组织,称取瘤体质量,并计算肿瘤生长抑制率(IR):IR(%)=(1-实验组平均质量/对照组平均质量)×100%

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡 取新鲜移植瘤组织,置于 8 mL 冰磷酸盐缓冲液(PBS)缓冲液中,用剪刀剪碎及充分匀浆,以 350 目尼龙网过滤,制成细胞悬液。1 500 r/min 离心 5 min 后,去除上清液,收集细胞,以 70%的乙醇固定,置于 4℃冰箱保存。按项目前期研究及试剂盒的说明进行凋亡检测^[6],加入 5 μL 的膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和 5 μL 的碘化丙啶(PI),4℃避光反应 30 min 后,采用流式细胞仪进行细胞凋亡检测,实验重复 3 次,计算总体凋亡细胞的比例。

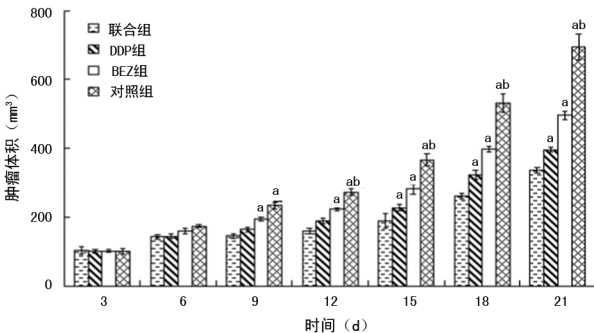
1.2.6 实时荧光定量反转录 PCR(RT-qPCR)检测 取肿瘤组织加入 1 mL Trizol,冰浴充分研磨后,吸取组织匀浆液于 4℃、3 000 r/min 条件下离心 15 min,取上清液。RT-qPCR 扩增条件如下:95℃预变性 5 min,95℃变性 15 s,60℃退火 15 s,72℃延伸 30 s,进行 40 次循环。NF-κB1 上游引物:5'-CCACCC GGC TTC AGA ATG G-3',下游引物:5'-GGT ATG GGC CAT CTG CTG TT-3';白细胞介素(inte-deukin, IL)-6 上游引物:5'-TGC AAT AAC CAC CCC TGA CC-3',下游引物:5'-GTG CCC ATG CTA CAT TTG CC-3';诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)上游引物:5'-TGA ACT ACG TCC TGT CCC CT-3',下游引物:CTC TTC

TCT TGG GTC TCC GC-3'; 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)上游引物: 5'-GTT CCA CCC GCA GTA CAG AA-3', 下游引物: 5'-AGG GCT TCA GCA TAA AGC GT-3'; β-actin 上游引物: 5'-GTT GCG TTA CAC CCT TTC TTG-3', 下游引物: 5'-GTC ACC TTC ACC GTT CCA GT-3'。按公式 2-ΔΔCt 计算各基因的相对表达水平, 实验重复 3 次。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用 ANOVA 方差分析, 方差齐时进行 post-Hoc LSD 检验, 方差不齐时进行 Dunnett T3 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 BEZ 及其联合 DDP 对肺癌移植瘤的抑瘤作用 裸鼠皮下接种 A549 细胞悬液约 5 d 后, 皮下可见肿瘤形成, 20 d 左右肿瘤体积达 100 mm³。裸鼠的饮食和活动正常, 局部无异常红肿及溃破等情况, 给药前各组移植瘤体积比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组裸鼠的移植瘤体积随时间增加不断增大, 但药物干预治疗组移植瘤体积增加缓慢, 呈不同程度生长抑制。DDP 组在用药第 9~21 天对移植瘤的生长具有明显抑制作用, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); BEZ 抑瘤作用起效较慢, 在用药 15 d 后其移植瘤体积与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组抑瘤作用最明显, 肿瘤体积增加最为缓慢, 用药第 12~21 天与 BEZ 或 DDP 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。各实验组均不同程度抑制移植瘤的生长, BEZ 和 DDP 组抑瘤率分别为 27.69% 和 38.46%, 各实验组间抑瘤率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 特别是联合组抑瘤作用最明显, 抑瘤率达 52.30%, 与 BEZ 或 DDP 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。



a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 BEZ, DDP 组比较

图 1 各组裸鼠肺癌 A549 细胞移植瘤体积比较

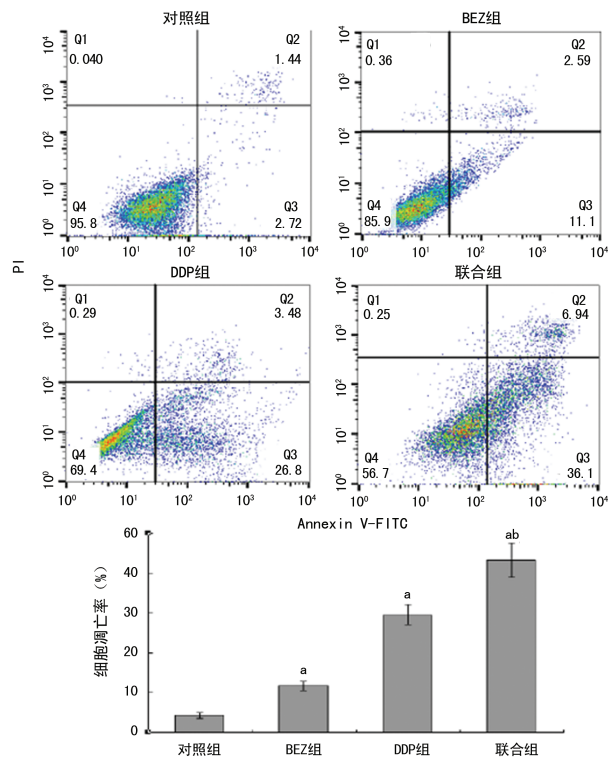
2.2 BEZ 及其联合 DDP 对裸鼠移植瘤细胞凋亡影响 采用流式细胞技术检测各处理组细胞凋亡情况, 实验结果显示, BEZ 可诱导裸鼠移植瘤细胞凋亡, 其

肿瘤细胞凋亡率为 $(11.74 \pm 1.21)\%$, 与对照组 $(4.37 \pm 0.52\%)$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BEZ 能增强 DDP 的凋亡诱导作用, 联合组凋亡率为 $(43.24 \pm 4.83)\%$, 与 BEZ 组 $[(11.74 \pm 1.21)\%]$ 、DDP 组 $[(29.56 \pm 2.50)\%]$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

表 1 各组平均瘤质量与抑瘤率比较 (n=6)

组别	平均瘤质量($\bar{x} \pm s, g$)	抑瘤率(%)
对照组	0.65 ± 0.05	—
BEZ 组	0.47 ± 0.03 ^{ab}	27.69 ^b
DDP 组	0.40 ± 0.02 ^{ab}	38.46 ^b
联合组	0.31 ± 0.03 ^a	52.30

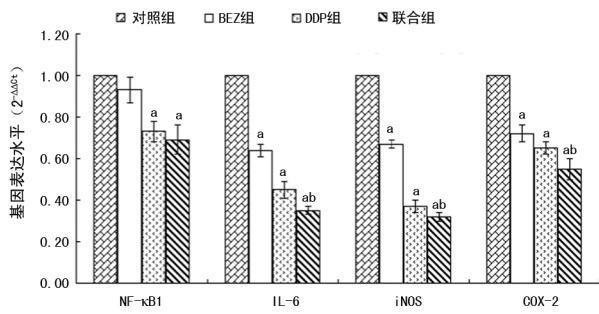
a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与联合组比较



a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 BEZ, DDP 组比较

图 2 各组裸鼠移植瘤细胞凋亡比较

2.3 BEZ 及其联合 DDP 对移植瘤炎症因子表达影响 通过 RT-qPCR 检测裸鼠移植瘤组织中相关炎症相关因子表达, 结果表明, BEZ 能有效抑制移植瘤组织中 IL-6、iNOS 及 COX-2 mRNA 的表达水平, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BEZ 联合 DDP 对 IL-6、iNOS 及 COX-2 mRNA 的表达产生明显抑制作用, 与对照组比较, 联合组裸鼠 IL-6 和 iNOS mRNA 的表达下调约 3 倍, COX-2 mRNA 的表达下调约 2 倍。此外, BEZ 也一定程度抑制 NF-κB1 基因的表达, 但与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3。



^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 BEZ 组比较

图 3 各组裸鼠移植瘤组织中炎症因子表达水平比较

3 讨 论

PPAR α 受体通路与肿瘤发生关系密切, 已有研究发现, 多种人类肿瘤细胞上均不同程度表达 PPAR α 受体, PPAR α 激活剂已被证实对多种人类肿瘤, 包括肝癌, 黑色素瘤及子宫内膜癌等肿瘤具有抗癌作用^[1-5]。BEZ 属于 PPAR α 激活剂, 广泛应用于临床降脂治疗, 对控制动脉粥样硬化、心血管疾病、缺血再灌注损伤等有较好疗效。本课题组前期研究表明, BEZ 可有效抑制肺腺癌细胞的生长和诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡, 其机制可能与下调血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达有关, 并且 BEZ 联合 DDP 对肺癌细胞的生长具有协同抑制效应^[7]。为探讨 BEZ 或联用 DDP 的体内抗肺腺癌, 本研究通过肺腺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤模型, 观察 BEZ 及联用 DDP 的体内抑瘤效应, 结果表明, 与阳性药物 DDP 比较, BEZ 体内抑瘤较弱, 但仍可有效抑制裸鼠移植瘤的生长, 其抑瘤率为 27.69%; 当 BEZ 联用 DDP 时, 可产生明显的抑瘤作用, 其抑瘤率达到 52.30%, 提示 BEZ 联用 DDP 可能产生协同抗肿瘤作用, 此与本目前期体外研究相吻合^[7]。近年来的研究发现, PPAR α 激活剂(包括 BEZ)对非小细胞肺癌原发癌和转移癌均具有较好的抑制作用^[8]。此外, 临床研究也发现, BEZ 可改善白血病患者疗效, 表明 BEZ 等 PPAR α 激活剂可能在肺癌等肿瘤治疗领域具有较好的应用前景^[9]。

PPAR α 抗肿瘤作用的确切机制仍不清楚。有研究表明, PPAR α 激活剂的抗肿瘤作用认为可能与改善胰岛素抵抗、抗血管生成、抗炎及诱导细胞凋亡等有关^[1-5]。诱导肿瘤细胞凋亡是许多抗癌药物抑制肿瘤生长的重要机制。文献报道, PPAR α 激活剂可通过多种机制诱导细胞凋亡, 发挥抗癌作用。例如 PPAR α 激活剂非诺贝特诱导肿瘤细胞的凋亡可能与抑制 NF- κ B 功能、上调叉头转录因子 O3a(FOXO3a)表达及抑制线粒体呼吸链功能而上调活性氧(ROS)等有关^[10]。本研究结果表明, BEZ 可诱导移植瘤细

胞凋亡, 并且当 BEZ 联合 DDP 后, 细胞凋亡诱导作用明显增强, 细胞凋亡率达到 (43.24 \pm 4.83)%, 表明细胞凋亡诱导可能是 BEZ 发挥抗肺癌作用机制之一。本研究也观察到 BEZ 也可抑制 NF- κ B1 基因的表达, 但抑制作用较弱, 而联合 DDP 后, NF- κ B1 基因表达下调较明显。BEZ 是否通过干扰 NF- κ B 功能而发挥细胞凋亡诱导作用, 此需要进一步深入研究。

肿瘤炎症微环境的形成与肿瘤的发生及进展关系密切, 炎症因子介导的信号通路参与了肿瘤细胞的恶性演进, 因此抑制肿瘤微环境中的细胞因子或炎症因子可产生良好的抗肿瘤效应。NF- κ B 是调节炎症反应的重要因子, 可调节 IL-1、IL-6 等多种细胞因子的表达, 在炎症反应方面起着重要作用^[11]。IL-6 是炎症网络的核心因子, 主要参与肿瘤的生长、转移、分化、血管生成和微环境免疫调节等过程。此外, 肿瘤炎症微环境中 iNOS 和 COX-2 高表达与活化, 也参与与血管生成、炎症及肿瘤的发生、发展和转移等过程^[12-13]。现有研究表明, 多种 PPAR- α 激动剂具有良好的抗炎作用, 例如非诺贝特可通过多种机制发挥抗炎作用, 其抗炎作用可能与抑制 NF- κ B 活性、抑制多种 IL 分泌(例如 IL-2、IL-6、IL-4、IL-5 等)及下调 COX-2 和 iNOS 的表达等有关^[8,10,14]。本研究结果发现, BEZ 可降低移植瘤组织中炎症因子 IL-6、iNOS 及 COX-2 mRNA 的表达水平, 特别是, 与 DDP 联用可产生更强的抗炎作用, 提示 BEZ 可能通过抑制肿瘤微环境中 IL-6、iNOS 及 COX-2 等细胞因子的表达, 从而产生抗肿瘤作用。BEZ 的细胞凋亡诱导作用是否与 BEZ 的上述抗炎作用相关, 需要进一步研究。NF- κ B 为一个转录因子蛋白家族, 由 Rel(cRel)、p65(RelA, NF- κ B3)、RelB、p50(NF- κ B1)和 p52(NF- κ B2)等 5 个亚单位组成。本研究结果显示, BEZ 对 NF- κ B1 基因的表达抑制作用较弱, 但该药是否对 NF- κ B 其他亚单位的表达和活性产生影响, BEZ 是否通过 NF- κ B 途径抑制 IL-6 等炎症因子表达, 均需要进一步证据。

综上所述, BEZ 可有效抑制 A549 细胞裸鼠移植瘤的生长, 当与 DDP 联合应用时, 产生更强的抗肿瘤作用, 提示 PPAR α 受体可能是新的肺癌治疗靶点。贝特类药物如 BEZ, 由于其具有的良好耐受性和不良反应小等优点, 若能与 DDP 等一线肺癌治疗药物联用产生协同抗肿瘤作用, 则具有重要临床意义。

参考文献

[1] SKRYPNYK N, CHEN X W, HU W, et al. PPAR α activation can help prevent and treat non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(2): 621-631.
 [2] MESSMER D, JACHINTHO J, LORRAIN K, et al. A se-

- lective novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α antagonist induces apoptosis and inhibits proliferation of CLL cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1):410-419.
- [3] GRABACKA M, WIECZOREK J, MICHALCZYK-WETULA D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) contributes to control of melanogenesis in B16 F10 melanoma cells[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(3):141-157.
- [4] LI X Q, ZHOU J D, ZOU S T, et al. Enhancement of radiosensitivity in human esophageal carcinoma cells by fenofibrate and its potential mechanism[J]. *Tumori*, 2015, 101(1):123-130.
- [5] GOU Q, GONG X, JIN J H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36):60704-60709.
- [6] WANG G, YE Y, YANG X, et al. Expression-based in silico screening of candidate therapeutic compounds for lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e14573.
- [7] 王桂平, 张彦焘, 刘新艳, 等. 苯扎贝特协同顺铂抑制肺癌细胞生长和诱导凋亡[J]. *药学研究*, 2014, 33(11):621-625.
- [8] LAKSHMI S P, REDDY A T, SOKA B A, et al. PPAR agonists for the prevention and treatment of lung cancer [J]. *PPAR Res*, 2017(2017):1-8.
- [9] MURRAY J A, KHANIM F L, HAYDEN R E, et al. Combined bezafibrate and medroxyprogesterone acetate have efficacy without haematological toxicity in elderly and relapsed acute myeloid leukaemia (AML) [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(1):65-69.
- [10] WILK A, URBANSKA K, GRABACKA M, et al. Fenofibrate-induced nuclear translocation of FoxO3A triggers Bim-mediated apoptosis in glioblastoma cells in vitro[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(14):2660-2671.
- [11] LI T, ZHANG Q, ZHANG J, et al. Fenofibrate induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells via activation of NF- κ B pathway[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):96-106.
- [12] YANG L, GUO H, LI Y, et al. Oleoylethanolamide exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced THP-1 cells by enhancing PPAR α signaling and inhibiting the NF- κ B and ERK1/2/AP-1/STAT3 pathways[J]. *Sci Rep*, 2016(6):34611.
- [13] DAVILA-GONZALEZ D, CHANG J C, BILLIAR T R. NO and COX2: dual targeting for aggressive cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(52):13591-13593.
- [14] LIAN X, WANG G, ZHOU H, et al. Anticancer properties of fenofibrate: a repurposing use[J]. *J Cancer*, 2018, 9(9):1527-1537.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2019-01-06)

(上接第 1483 页)

- inflammatory disorders[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(4):513-520.
- [5] CORTEZ A J, TUDREJ P, KUJAWA K A, et al. Advances in ovarian cancer therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1):17-38.
- [6] RABBANI S A, ATEEQ B, ARAKELIAN A, et al. An anti-urokinase plasminogen activator receptor antibody (ATN-658) blocks prostate cancer invasion, migration, growth, and experimental skeletal metastasis in vitro and in vivo[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(10):778-788.
- [7] DASS K, AHMAD A, AZMI A S, et al. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(2):122-136.
- [8] 邹存华, 王宏, 宋冬冬, 等. P38MAPK 信号通路与 uPA 在卵巢癌细胞及组织中表达的相关性[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(8):572-578.
- [9] ZHANG W, LING D, TAN J, et al. Expression of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 in ovarian cancer and its clinical significance [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2):637-645.
- [10] KONECNY G, UNTCH M, PIHAN A, et al. Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(6):1743-1749.
- [11] 杨超文, 肖治宇, 褚忠华, 等. 胰蛋白酶抑制剂对人肝癌细胞 SK-HEP-1 迁移和侵袭的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28(11):1881-1883.
- [12] 李燕, 刘惠宁, 李贵妃, 等. 乌司他丁通过调节 uPA 表达对绒癌细胞体外侵袭能力的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(10):739-743.
- [13] KOBAYASHI H, SUZUKI M, HIRASHIMA Y, et al. The protease inhibitor bikunin, a novel anti-metastatic agent[J]. *Biol Chem*, 2003, 384(5):749-754.
- [14] SONG B, BIAN Q, SHAO C, et al. Ulinastatin reduces the resistance of liver cancer cells to epirubicin by inhibiting autophagy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0120694.

(收稿日期:2018-07-30 修回日期:2018-12-08)