

广藿香醇通过 PKM2 和 NF- κ B 诱导 MV4-11 细胞凋亡相关机制

杨雨婷^{1,2}, 何贝轩¹, 何育霖¹, 彭成^{1,2*}, 熊亮^{1,2}, 曹治兴^{1,2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 611137;

2. 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室, 成都 610075)

[摘要] **目的:**探讨广藿香醇(PA)诱导 MV4-11 细胞凋亡,并探讨其可能存在的相关活性。**方法:**采用四甲基偶氮唑盐比色(MTT)法检测 PA 对人结、直肠癌细胞 HCT116,人肝癌细胞 HepG-2,人肺癌细胞 A549,人急性淋巴髓单核细胞白血病细胞 MV4-11,人皮肤黑色素瘤细胞 A375,小鼠乳腺癌细胞 4T1,人单核细胞型淋巴瘤细胞 THP-1,人正常胚肾 293A 细胞的增殖抑制作用;采用 Hoechst 33258 染色法观察细胞凋亡的形态学变化;通过 Annexin V-FITC/碘化丙啶(PI)双染法并应用流式细胞术检测细胞凋亡;免疫印迹法(Western blot)检测磷酸化 M2 型丙酮酸激酶(p-PKM2),核转录因子- κ B(NF- κ B),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)凋亡蛋白的表达。**结果:**PA 能抑制人 HCT116, HepG-2, A549, MV4-11, A375, 4T1, THP-1, 293A 细胞的增殖,半抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.26, 0.32, 0.28, 0.09, 0.37, 0.23, 0.24, 0.33 mmol·L⁻¹;作用于 MV4-11 细胞 24 h 后可使细胞核皱缩,染色质凝聚,形成明显的凋亡小体。0.1, 0.2, 0.5 mmol·L⁻¹ PA 能诱导 MV4-11 细胞凋亡,凋亡率分别为 7.9%, 13.6%, 22.0%, 与溶剂组比较,结果具有统计学差异($P < 0.05$);Western blot 检测显示,PA 使细胞 NF- κ B, p-PKM2, Caspase-3 蛋白表达发生明显改变($P < 0.05$)。**结论:**PA 能抑制人白血病细胞 MV4-11 细胞的增殖,并诱导其发生凋亡,作用机制可能与 NF- κ B, p-PKM2, Caspase-3 蛋白量的改变有关。

[关键词] 广藿香醇; 凋亡; 人白血病 MV4-11 细胞; 增殖

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0099-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060099

Patchouli Alcohol Induces Apoptosis of MV4-11 Leukemia Cells by PKM2 and NF- κ B

YANG Yu-ting^{1,2}, HE Bei-xuan¹, HE Yu-lin¹, PENG Cheng^{1,2*},

XIONG Liang^{1,2}, CAO Zhi-xing^{1,2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. State Key Laboratory of Systematic Research and Exploitation of TCM, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of patchouli alcohol (PA) on inducing apoptosis of MV4-11 cells and preliminarily investigate its potential mechanism. **Method:** The 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide (MTT) assay was used to detect the inhibitory effect of PA on human colorectal cancer cell line HCT116, human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2, human lung epithelial cell line A549, human leukemia cell line MV4-11, human skin melanoma cell line A375, mice breast cancer cell line 4T1, human mononuclear cell type lymphoma cell line THP-1, and human normal embryonic kidney cell line 293A. The morphology changes of apoptosis were observed by Hoechst 33258 staining method. Apoptosis was detected by Annexin V-FITC/Propidium Iodide staining method using flow cytometry. Western blot was used to detect the protein expressions of NF- κ B, p-PKM2 and Cystine aspartic acid protease-3 (Caspase-3). **Result:** PA could efficiently inhibit the proliferation of HCT116, HepG-2, human A549, MV4-11, A375, 4T1, THP-1, and 293A,

[收稿日期] 20150830(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403149);四川省科技厅项目(2011BAH13B05)

[第一作者] 杨雨婷, 硕士, 从事中药药理学研究, Tel: 15928908660, E-mail: 349802920@qq.com

[通讯作者] * 彭成, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学研究, Tel: 13708001778, E-mail: pengchengchengdu@126.com;

* 曹治兴, 博士, 讲师, 从事肿瘤分子药理学研究, Tel: 15882236641, E-mail: 284886361@qq.com

with IC_{50} values of 0.26, 0.32, 0.28, 0.09, 0.37, 0.23, 0.24, and 0.33 $mmol \cdot L^{-1}$, respectively. After MV4-11 cells were treated for 24 h, nuclear shrinkage, chromatin condensation and obvious apoptosis were observed. The 0.1, 0.2, and 0.5 $mmol \cdot L^{-1}$ PA could induce apoptosis of MV4-11 cells, with the apoptosis rates of 7.9%, 13.6%, 22.0% respectively, with statistically significant difference compared with control group ($P < 0.05$). Western blot results showed that PA could result in changes of NF- κ B, p-PKM2, and Caspase-3 protein expressions ($P < 0.05$). **Conclusion:** PA can inhibit the proliferation of human leukemic cell line MV4-11, and induce apoptosis. Its mechanism may be associated with the changes of NF- κ B, p-PKM2, and Caspase-3 protein expressions.

[**Key words**] patchouli alcohol; apoptosis; MV4-11 leukemia cell; proliferation

广藿香醇(PA)又名百秋李醇,是广藿香挥发油中的主要单体成分之一。据国内外文献报道,广藿香醇具有神经保护^[1],胃肺保护^[2-3],防紫外^[4],抗病毒^[5]等多种活性,尤其是在抗肿瘤^[6-7]方面的作用更加突出,故 PA 具有较高开发利用价值。M2 型丙酮酸激酶(PKM2)是一种糖酵解限速酶,它在肿瘤的代谢和生长的过程中起着至关重要的作用^[8]。目前抑制 PKM2 磷酸化已成为抗肿瘤药物开发领域的新兴靶点,能用于治疗多种癌症^[9-10];核转录因子- κ B(NF- κ B)几乎在所有癌细胞中有表达,研究表明,调控该靶点能够有效的抑制细胞的生长并诱发凋亡^[11-12]。本文旨在进一步证实 PA 的抗肿瘤作用,并探讨其诱发细胞凋亡作用对 PKM2 或 NF- κ B 靶点的影响,为 PA 抗肿瘤开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药物 PA 由成都中医药大学药物研究实验室提供^[7],纯度为 99.73% 的白色晶体,避光保存备用。将 PA 溶于二甲亚砜(DMSO, Sigma 公司,批号 D5879)中配置成 1 $mmol \cdot L^{-1}$ 的母液备用。紫杉醇(曼思特公司,批号 MUST-15032816)配制成 1 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 的 DMSO 母液,4 $^{\circ}C$ 保存备用。

1.2 细胞株 人结、直肠癌细胞 HCT116,人肝癌细胞 HepG-2,人肺癌细胞 A549,人急性淋巴髓单核细胞白血病细胞 MV4-11,人皮肤黑色素瘤细胞 A375,小鼠乳腺癌细胞 4T1,人单核细胞型淋巴瘤细胞 THP-1,人正常胚肾细胞 293A 均购于美国模式菌种收集中心(ATCC)。HCT116, A549, 4T1, THP-1 用 10% 胎牛血清 1640 培养, HepG-2, A375, 293A 用含 10% 胎牛血清 DMEM 培养, MV4-11 细胞用含 10% 胎牛血清 IMDM 培养,于 37 $^{\circ}C$ 5% CO_2 培养箱中培养。

1.3 试剂及仪器 甲基噻唑蓝、噻唑蓝(MTT)(Sigma 公司,批号分别为 1001822145, 0793), Hoechst 33258 试剂盒(碧云天生物技术公司,批号

20150317);肌动蛋白- β (β -actin)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔、羊抗鼠二抗(中杉金桥公司,批号分别为 14125110, 112586, 112971)。IMDM, DMEM 培养基(Gibco 公司,批号分别为 8115092, 8114426), 1640 培养基(Hyclone 公司,批号 NAD1384),胎牛血清(草原绿野生物工程材料有限公司,批号 150315)。Annexin V-FITC/碘化丙啶(PI)凋亡检测试剂盒(凯基生物科技发展有限公司,批号 20150623);抗体 p-PKM2, NF- κ B, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3), PKM2 抗体(CST 公司,编号分别为 #3827, #9662, #8242, #3198)。MCV-13161FT 型超净台(日本 Sanyo 公司), DMI300B 型倒置荧光显微镜(美国 Leica 公司), PowerPacTM Basic 型电泳仪(新加坡 Bio-rad 公司), AJ37097 型流式细胞仪、X30R 型高速冷冻离心机(美国 Beckman Coulter 公司)。

2 方法

2.1 MTT 法检测细胞活力 取对数生长期 MV4-11 细胞 2×10^4 个/mL 接种于 96 孔板内,每孔 100 μL 。分别加入含 PA 0.012 5, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5 $mmol \cdot L^{-1}$ 的 IMDM 完全培养基培养,以紫杉醇(0.01, 0.03, 0.06, 0.125, 0.25, 0.5 $mol \cdot L^{-1}$)为对照,设置不含药物和细胞的空白组,同时设置不含药物,仅含溶剂的溶剂组,PA 组,紫杉醇组,每组 3 个复孔,培养 72 h 后加 MTT(5.0 $g \cdot L^{-1}$)溶液 20 μL ,培养箱内孵化 4 h,弃各孔上清,加 DMSO 100 μL 终止反应,振荡 10 min,待各孔晶体完全溶解后,用酶标仪在 490 nm 测定不同浓度的吸光度 A。同法,测得 HCT116, HepG-2, A549, A375, 4T1, THP-1, 293A 细胞 A。

$$\text{细胞增殖抑制率} = \left[\frac{(1 - (A_{\text{给药组}} - A_{\text{空白组}}))}{(A_{\text{溶剂组}} - A_{\text{空白组}})} \right] \times 100\%$$

2.2 Hoechst 33258 荧光染色检测细胞凋亡 取对数生长 MV4-11 细胞,以 2×10^5 个/孔接种于 6 孔

板,分别加入终浓度为 0.1,0.2,0.5 mmol·L⁻¹ 的 PA,并设置溶剂组,24 h 后,去细胞培养液,加入终质量浓度为 5 mg·L⁻¹ 的 Hoechst 33258 避光染色 15 min,封片。于荧光显微镜(激发波长 350 nm,发射波长 460 nm)下观察拍照。

2.3 流式细胞仪测定细胞凋亡率 取对数生长 MV4-11 细胞,以 2 × 10⁵ 个/孔接种于 6 孔板,分别加入终浓度为 0.1,0.2,0.5 mmol·L⁻¹ 的 PA,并设置溶剂组,24 h 后,去悬浮细胞培养液,离心去上清,加入缓冲液(Binding buffer) 250 μL,Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μL,室温 30 min 后检测。

2.4 Western blot 检测蛋白表达 取对数生长 MV4-11 细胞 1 × 10⁶ 个/皿种至培养皿中,分别加入终浓度为 0.1,0.2,0.5 mmol·L⁻¹ 的 PA,并设置溶剂组,作用 24 h。收集细胞,细胞裂解液裂解,离心收集上清。凝胶电泳分离蛋白质,转膜,脱脂奶粉封闭,一抗(1:1 000)封闭过夜,加入辣根过氧化酶标记的二抗封闭,显色,于 Universal Hood II 下拍照,蛋白相对表达水平采用 Image J 软件统计分析。

2.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件分析数据,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较采用单因素 ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

表 2 PA 对多种细胞增殖抑制率的影响

Table 2 Effect of PA on inhibition ratio in multiple kinds of cell lines proliferation

PA /mmol·L ⁻¹	A549	HepG-2	4T1	A375	292A	HCT116	MV4-11	THP-1
0.5	89.9 ± 11.8	67.0 ± 10.4	99.5 ± 0.2	80.0 ± 1.5	75.0 ± 10.1	86.0 ± 5.2	98.0 ± 9.3	99.9 ± 15.5
0.2	54.1 ± 4.8	38.0 ± 6.3	67.0 ± 3.9	54.0 ± 4.8	59.0 ± 3.6	71.0 ± 8.8	89.0 ± 10.4	73.00 ± 17.6
0.1	43.0 ± 2.4	34.5 ± 7.5	46.0 ± 13.2	34.0 ± 7.1	25.0 ± 5.1	39.0 ± 8.2	79.0 ± 7.5	56.00 ± 11.1
0.05	32.9 ± 7.2	24.2 ± 4.8	32.5 ± 4.8	2.3 ± 0.6	11.2 ± 2.5	28.0 ± 5.8	48.0 ± 9.3	32.00 ± 10.3
0.025	19.6 ± 4.3	21.4 ± 3.2	12.4 ± 1.2	4.0 ± 1.1	5.0 ± 1.6	21.7 ± 3.9	31.0 ± 9.6	25.30 ± 7.7
0.012 5	1.0 ± 0.2	0.1 ± 0.01	1.2 ± 0.02	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.03	10.1 ± 2.6	30.0 ± 10.4	14.90 ± 4.6

3.2 PA 对 MV4-11 细胞形态的影响 由 Hoechst 33258 荧光染色后,未经药物处理的 MV4-11 细胞,其细胞核染色均匀,体积较大;而经 0.1,0.2,0.5 mmol·L⁻¹ PA 作用 24 h 后,细胞核皱缩,且细胞核染色密集,呈碎块状致密浓染。见图 1。

3.3 PA 对 MV4-11 细胞凋亡的影响 经 Annexin V-FITC/PI 双染后,不同浓度 PA 作用后能明显诱导 MV4-11 细胞发生凋亡。其中溶剂组,PA 组(0.1,0.2,0.5 mmol·L⁻¹)组作用于 MV4-11 细胞 24 h 后,

3 结果

3.1 PA 对细胞增值的影响 PA 能不同程度地抑制 HCT116, HepG-2, A549, MV4-11, A375, 4T1, THP-1, 293A 细胞的生长,其半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.26,0.32,0.28,0.09,0.37,0.23,0.24,0.33 mmol·L⁻¹,其中 PA 对 MV4-11 细胞作用最强,在 0.012 5 mmol·L⁻¹ 的剂量下仍有 31% 的抑制率,均高于其他细胞株。且药物对细胞的抑制作用呈剂量依赖。见表 1,2。

表 1 PA 对多种细胞株增殖 IC₅₀ 的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

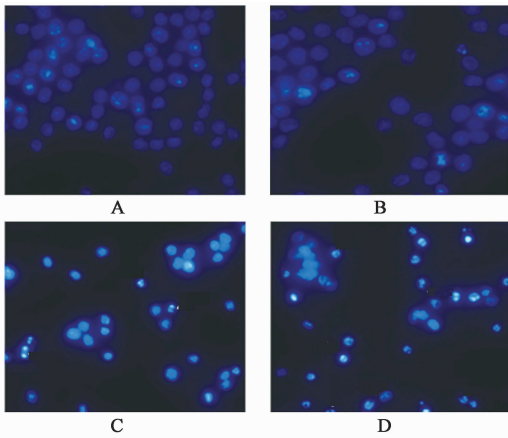
Table 1 Effect of PA on IC₅₀ in multiple kinds of cell lines proliferation($\bar{x} \pm s, n = 3$)

细胞株	名称	PA/mmol·L ⁻¹	紫杉醇/mol·L ⁻¹
HCT116	人结、直肠癌细胞	0.26 ± 0.06 ¹⁾	0.38 ± 0.09
HepG-2	人肝癌细胞	0.32 ± 0.09 ¹⁾	0.17 ± 0.09
A549	人肺癌细胞	0.28 ± 0.06 ¹⁾	0.27 ± 0.99
MV4-11	人急性淋巴细胞白血病	0.09 ± 0.05 ¹⁾	0.11 ± 0.83
A375	人皮肤黑色素瘤细胞	0.37 ± 0.13 ¹⁾	0.83 ± 1.66
4T1	小鼠乳腺癌细胞	0.23 ± 0.03 ¹⁾	0.09 ± 0.76
THP-1	人单核细胞型淋巴瘤细胞	0.24 ± 0.03 ¹⁾	0.15 ± 1.46
293A	人胚肾细胞	0.33 ± 0.07 ¹⁾	0.29 ± 1.33

注:与紫杉醇比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

细胞凋亡率分别为 0, (7.9 ± 0.8)%, (13.6 ± 1.4)%, (22.0 ± 2.9)%, 由此可见,广藿香醇对 MV4-11 细胞的凋亡作用呈剂量依赖,空白组与 PA 组比较具有统计学差异($P < 0.05$)。见图 2。

3.4 PA 对 MV4-11 细胞蛋白表达的影响 Western blot 表明,MV4-11 细胞给予不同浓度 PA 作用 24 h 后,与 β-actin 比较,随着剂量的升高,PKM2 表达量未见明显变化,p-PKM2, NF-κB, Pro-Caspase-3 蛋白的表达量明显下降,仅 Cleaved-Caspase-3 的表达量



A. 溶剂组; B. 0.1 mmol·L⁻¹ PA 组; C. 0.2 mmol·L⁻¹ PA 组; D. 0.5 mmol·L⁻¹ PA 组 (图 2, 3 同)

图 1 各组 MV4-11 细胞凋亡形态变化 (Hoechst 33258, ×20)

Fig. 1 Morphological changes of MV4-11 cells (Hoechst 33258 ×20)

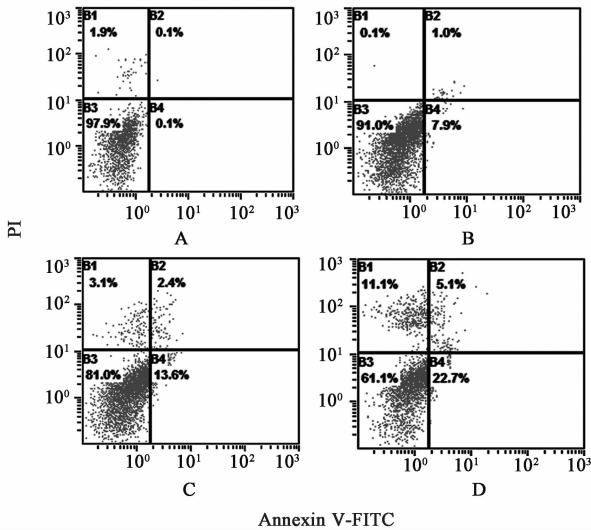


图 2 PA 对 MV4-11 细胞凋亡的影响

Fig. 2 Effect of PA on apoptosis of MV4-11 cells

增加。见图 3, 4。

4 讨论

PKM2 是有氧糖酵解酶的关键酶^[13], 是目前癌症治疗的重要靶点之一。研究发现, PKM2 不仅参与肿瘤有氧糖酵解代谢过程, 还积极参与肿瘤非代谢生长过程, 是 Warburg 效应的关键诱因^[14-15]。故抑制 PKM2 磷酸化表达能够阻碍肿瘤细胞的代谢和增殖^[16]。NF-κB 是抗肿瘤药物研发领域中研究最热门的激酶和靶点之一。它对于造血系统恶性肿瘤的生长有重要的调节作用^[17-18]。研究表明, 在白血病细胞中抑制 NF-κB 活性, 可抑制其增殖并诱发其发生凋亡^[19]。然而由于以上 2 个蛋白结构特殊, 能有效抑制其活性的药物至今未能开发成功。

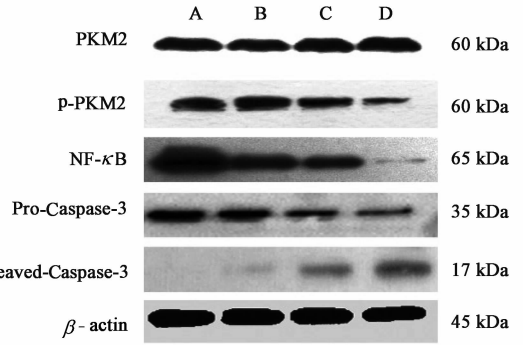
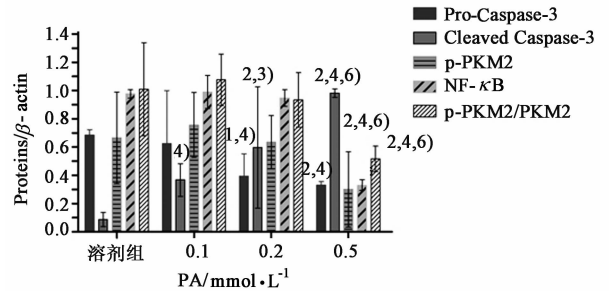


图 3 PA 对 MV4-11 细胞中 PKM2, p-PKM2, NF-κB, Caspase-3 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of PA on expressions of PKM2, p-PKM2, NF-κB and Caspase-3 in MV4-11 cells



与溶剂组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与 0.1 mmol·L⁻¹ 组相比³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与 0.2 mmol·L⁻¹ 组相比⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$

图 4 PA 对 MV4-11 细胞中 p-PKM2, NF-κB, Caspase-3 蛋白相对表达及 PKM2 磷酸化率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of PA on p-PKM2, NF-κB and Caspase-3 relative expressions and PKM2 Phosphorylation rate ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

本研究首次探讨了 PA 对 MV4-11 细胞的抑制作用及其机制; 采用 MTT 法对 PA 体外抑瘤活性进行了筛选, 确立了主要敏感细胞株为 MV4-11, 同时显示 PA 对人正常细胞株 293A 的毒性较小, 提示 PA 能 72 h 持续抑制 MV4-11 细胞增殖, 且在有效剂量下用药较为安全。前期工作表明, PA 作用 24 ~ 72 h 都有效, 为便于与临床用药频率同步, 故对其相关凋亡的活性探讨采用 24 h 时间点。Hoechst 染色法采集 PA 作用 24 h 图像能明显观察到细胞核皱缩, 细胞核染色密集, 呈碎块状致密浓染, 且随 PA 浓度增加而增加, 提示 PA 剂量依赖性地诱导 MV4-11 细胞凋亡^[20]。此外, 本实验采用 Annexin V-FITC/PI 双染标记流式细胞仪检测凋亡发生率, 结果显示, 与空白组比较, 随着 PA 浓度的升高, 细胞的凋亡率增加, 且呈剂量依赖作用。Western blot 显示 PA 能下调 MV4-11 细胞中的 p-PKM2, PKM2 总蛋白的表达量不变, 故 PKM2 蛋白磷酸化率

(p-PKM2/PKM2) 下调; NF- κ B, Pro-Caspase-3 蛋白的表达下调,同时观测到 Cleaved Caspase-3 表达上调,提示 PA 能通过抑制 PKM2 磷酸化和 NF- κ B 的表达,使 Caspase-3 活化并诱导细胞凋亡发生。

本研究发现,PA 诱导 MV4-11 细胞凋亡的主要原因为其对细胞内 PKM2 磷酸化和 NF- κ B 活性的抑制,这表明 PA 内含有调控细胞内这两种蛋白活性的药效物质群,具有较高的开发利用价值。但药理作用机制并不十分完善,有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 黄晓舞,白林,徐风华,等. 广藿香醇对 β -淀粉样蛋白神经毒性的抑制作用[J]. 解放军药学报,2007,24(4):338-340.

[2] Zheng Y F, Xie J H, Xu Y F, et al. Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats [J]. Chem Biol Interact,2014,222C:27-36.

[3] Yu J L, Zhang X S, Xue X, et al. Patchouli alcohol protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. J Surg Res,2015,199(2):537-543.

[4] Feng X X, Yu X T, Li W J, et al. Effects of topical application of patchouli alcohol on the UV-induced skin photoaging in mice[J]. Eur J Pharm Sci,2014(63):113-123.

[5] 魏晓露,彭成,万峰. 广藿香醇体外抗呼吸道病毒作用研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(1):26-29.

[6] Jeong J B, Choi J, Lou Z, et al. Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells [J]. Int Immunopharmacol,2013,16(2):184-190.

[7] 蔡剑,彭成,朱晓燕,等. 广藿香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 生长的抑制作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(10):165-168.

[8] Macintyre A N, Rathmell J C. PKM2 and the tricky balance of growth and energy in cancer[J]. Mol Cell, 2011,42(6):713-714.

[9] Hitosugi T, Kang S, Vander Heiden M G, et al. Tyrosine phosphorylation inhibits PKM2 to promote the Warburg effect and tumor growth[J]. Sci Signal,2009,2(97):73.

[10] Warner S L, Carpenter K J, Bearss D J. Activator of PKM2 in cancer metabolism [J]. Future Med Chem,

2014,6(10):1167-1178.

[11] Dutta A, Sen T, Chatterjee A. Culture of K562 human myeloid leukemia cells in presence of fibronectin expresses and secretes MMP-9 in serum-free culture medium [J], Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3 (3): 288-302.

[12] Zha J, Chen F, Dong H, et al. Disulfiram targeting lymphoid malignant cell lines via ROS-JNK activation as well as Nrf2 and NF- κ B pathway inhibition [J]. J Transl Med,2014,12(1):1-9.

[13] Lv L, Xu Y P, Zhao D, et al. Mitogenic and oncogenic stimulation of K433 acetylation promotes PKM2 protein kinase activity and nuclear localization [J]. Mol Cell, 2013,52(3):340-352.

[14] Kim D J, Park Y S, Kang M G, et al. Pyruvate kinase isoenzyme M2 is a therapeutic target of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells [J]. Exp Cell Res,2015, 366(1):119-129.

[15] Zhao Y, Butler E B, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics [J]. Cell Death Dis,2013,4(3):e532.

[16] Chu B, Wang J, Wang Y, et al. Knockdown of PKM2 induces apoptosis and autophagy in human A549 alveolar adenocarcinoma cells [J]. Mol Med Rep,2015,12(3):4358-4363.

[17] Yang F, Jove V, Chang S, et al. Bortezomib induces apoptosis and growth suppression in human medulloblastoma cells, associated with inhibition of AKT and NF- κ B signaling, and synergizes with an ERK inhibitor [J]. Cancer Biol Ther,2012,13(6):349-357.

[18] Carter V W. Nuclear factor- κ B in development, prevention, and therapy of cancer [J]. Clin Cancer Res, 2007,13(4):1076-1082.

[19] Sneha V G, Erin H, Yan H L, et al. The proteasome inhibitor carfilzomib functions independently of p53 To induce cytotoxicity and an atypical NF- κ B response in chronic lymphocytic leukemia cells [J]. Clin Cancer Res,2013,19(9):2406-2419.

[20] 杨加培,孙浩,王丹丹,等. 大黄酸通过 MAPK 信号转导通路诱导 HK-2 细胞凋亡 [J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):147-151.

[责任编辑 张丰丰]