

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.07.009

· 基础研究 ·

抑制多胺调节因子-1 表达增强地塞米松对人宫颈癌细胞的抗肿瘤活性

杨建林, 李论, 曾子悦, 曹春雨, 吕亚丰, 秦宇, 王艳林 (三峡大学 医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002)

[摘要] **目的:** 探讨在人宫颈癌 Caski 细胞中抑制多胺调节因子-1 (polyamine-modulated factor, PMF-1) 表达对糖皮质激素类药物地塞米松 (dexamethasone, DEX) 抗肿瘤作用的影响。**方法:** 设计合成靶向人 *PMF-1* 基因的 siRNA, Western blotting 法鉴定其对 Caski 细胞 PMF-1 中表达的影响。用 DEX 处理 PMF-1 表达抑制的 Caski 细胞和对照细胞, 然后分析 PMF-1 表达下调是否影响肿瘤细胞对 DEX 的敏感性。MTT 法检测细胞增殖, 流式细胞术分析细胞周期, Western blotting 法测定糖皮质激素受体 (glucocorticoids receptor, GR) 的表达水平, 高效液相色谱法分析细胞内的多胺含量。**结果:** 用靶向 *PMF-1* 基因的 siRNA 瞬时转染 Caski 细胞能显著性下调细胞中 PMF-1 蛋白的表达水平。与对照细胞相比, 用 DEX 处理 PMF-1 表达下调的 Caski 细胞能更有效地抑制细胞增殖 ($P < 0.01$), 上调细胞内 GR 表达水平 ($P < 0.01$), 并显著抑制细胞分裂导致 G2 周期阻滞 ($P < 0.01$), 同时能显著性地降低细胞内的多胺水平 ($P < 0.01$)。**结论:** 抑制 PMF-1 表达可增强 DEX 对人宫颈癌细胞的抗肿瘤活性, 其机制可能与降低细胞内多胺水平和增强细胞周期阻滞相关。

[关键词] 多胺调节因子-1; 宫颈癌细胞; Caski 细胞; 地塞米松; 药物敏感性

[中图分类号] R737.3; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0711-05

Inhibiting expression of polyamines regulator-1 can enhance the antitumor activity of dexamethasone on human cervical cancer cells

YANG Jianlin, LI Lun, ZENG Ziyue, CAO Chunyu, LYU Yafeng, QIN Yu, WANG Yanlin (Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Hubei Province, Medical College of Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of inhibiting expression of polyamine-modulated factor (PMF-1) on the antitumor effect of glucocorticoid dexamethasone (DEX) in human cervical cancer Caski cells. **Methods:** siRNAs which target human PMF-1 gene were designed and synthesized, and their effect on the expression of PMF-1 in Caski cells was evaluated by Western blotting. The PMF-1 down-regulated and control Caski cells were treated with DEX, and then the affect of PMF-1 down regulation on the sensitivity of the tumor cells to DEX was analyzed. MTT method was used to detect cell proliferation, flow cytometry was used to analyze cell cycle, Western blotting method was used to evaluate expression level of glucocorticoids receptor (GR), and HPLC was used to analyze intracellular polyamine content. **Results:** The transient transfection of Caski cells with siRNA which targets PMF-1 gene can significantly reduce the expression level of PMF-1 protein. Compared with the control cells, treating PMF-1 down-regulated Caski cells with DEX can more effectively inhibit cell proliferation ($P < 0.01$), up regulate GR expression, arrest cell cycle at G2 stage ($P < 0.01$), and also significantly reduce intracellular polyamine level ($P < 0.01$). **Conclusion:** Inhibiting PMF-1 expression can enhance antitumor pharmacological activity of DEX against human cervical cancer cells, and the underlying mechanism may be related with enhanced cell cycle inhibition and decreased intracellular polyamine level.

[Key words] polyamine regulator-1; cervical cancer cells; Caski cell; dexamethasone; drug sensitivity

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(7): 711-715. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.07.009]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81372265); 湖北省高等学校优秀中青年创新团队计划项目 (No. T201203); 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室 (三峡大学) 开放基金 (No. 2016KZL04)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372265); Innovative team Project for Elite Middle-aged and Young People in Hubei Province (No. T201203); Open Fund for Tumor Microenvironment and Immunotherapy Key Laboratory of Hubei Province in China (three Gorges University) (No. 2016KZL04)

[作者简介] 杨建林 (1975-), 女, 副教授, 主要从事肿瘤分子生物学研究, E-mail: mmgbb2002@126.com

[通信作者] 王艳林 (WANG Yanlin, corresponding author), 博士, 教授, 主要从事肿瘤分子生物学研究, E-mail: fzswangyl@ctgu.edu.cn

多胺是广泛存在于真核细胞中的一类含高密度正电荷的小分子有机化合物,在维持细胞生长、增殖和分化等生理过程中发挥重要作用。体内多胺合成、降解及摄取均受到严密调控以维持多胺水平的相对稳定,其代谢异常与恶性肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关^[1-3],故多胺代谢途径也成为抗肿瘤治疗的新靶点^[4-6]。多胺调节因子-1(Polyamine-modulated factor, PMF-1)是参与多胺代谢调节的一种辅助转录因子,它能与转录因子Nrf-2形成异源二聚体,并结合到位于多胺降解代谢限速酶精胺/胍脒-N1-乙酰转移酶(spermine/spermidine N1-acetyltransferase, SSAT)基因启动子内的多胺效应元件PRE上,由此上调SSAT的表达水平^[7-8]。SHOJI等^[9]发现,PMF-1不仅参与多胺代谢调控,而且还能抑制细胞内糖皮质激素受体(glucocorticoids receptor, GR)的功能,从而下调糖皮质激素(glucocorticoid, GC)介导的信号通路活性。有研究报道^[10-12],在血液系统恶性肿瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、膀胱癌、乳腺癌等肿瘤细胞中,GC/GR通路活化能有效抑制瘤细胞生长,改变细胞周期和促进细胞凋亡。这提示,通过下调PMF-1表达而解除其对GR的抑制作用,有可能导致GC/GR通路活化而抑制肿瘤细胞的增殖。为验证这一假说,本研究以人宫颈癌Caski细胞为研究对象,分析下调PMF-1表达能否抑制肿瘤细胞增殖,以及能否影响肿瘤细胞对糖皮质激素类药物地塞米松(desexamethasone, DEX)的敏感性,以期为抗肿瘤药物的研发提供新思路。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

人宫颈癌Caski细胞购自武汉大学细胞典藏中心,本实验室传代保存。RPMI 1640细胞培养基和小牛血清为美国Gibico公司产品;siRNA由上海吉玛制药技术有限公司合成,抗人 β -action抗体为SANTA CRUZ公司产品,抗人GR抗体购自Proteintech公司,抗人PMF-1抗体为本实验室制备,HRP标记的羊抗鼠IgG抗体为美国Jackson公司产品,TurboFect Transfection Reagent、ECL显色试剂盒为美国Thermo公司产品,MTT购自美国Bio公司,PVDF膜为美国Millipore公司产品,全波长酶标仪为瑞士Tecan公司产品,EPLCS XL流式细胞分析仪为美国Becman-Coulter公司产品。

1.2 设计与合成靶向PMF-1的siRNA

依据PMF-1 mRNA的碱基序列,本实验中设计和合成了3条靶向PMF-1 siRNA(siRNA-PMF1)和1条对照siRNA(siRNA-NC)。上述siRNA的碱基序列如下:siRNA-NC: 5' - UUCUCCGAACGUGUCAG-

GUTT-3'; siRNA1: 5' - GCUCUCCACUCCUUCUUAUUGTT-3'; siRNA2: 5'-GGAGGAAAUCUCUGACAUCCTT-3'; siRNA3: 5' - GGAUAAUUCUUGGCCAU-GUTT-3'。

1.3 siRNA瞬时转染对人宫颈癌Caski细胞PMF-1表达的影响

将对数生长期的Caski细胞接种于6孔细胞培养板中,待细胞生长汇合度至80%时,分别用siRNA-PMF1和siRNA-NC瞬时转染细胞,48 h后收集细胞,加细胞裂解液冰上裂解30 min,4 °C离心保留上清,考马斯亮蓝法检测上清中总蛋白浓度。取20 μ g上清蛋白,经12% SDS-PAGE分离后,将凝胶中的蛋白电转移至PVDF膜。膜用50 g/L脱脂奶粉-TBST室温封闭1 h后,与兔抗人PMF-1抗体(1:600)或兔抗人 β -action抗体(1:1 000)4 °C孵育过夜,TBST漂洗3次后,与HRP标记的羊抗兔IgG抗体(1:3 000)室温共孵育2 h,再次TBST洗涤3次,ECL法(增强化学发光法)显色观察。

1.4 MTT法检测PMF-1表达抑制的Caski细胞对DEX敏感性的改变

将siRNA-PMF1和siRNA-NC转染的Caski细胞分别以 2×10^3 个/孔接种于96孔细胞培养板中,培养24 h后分别向孔内加入序列稀释的DEX(终浓度为0.01、0.1、1、10 μ mol/L),每个药物浓度孔设4个复孔。实验同时设置不加药对照组和空白组。分别在继续培养24、48和72 h后,每孔加入MTT至终浓度为0.2 g/L,继续培养4 h,弃去细胞培养基,每孔中加入150 μ l DMSO充分溶解细胞,全波长酶标仪490 nm波长处检测光密度(D)值。DEX对细胞抑制率按如下公式计算,抑制率(%)=1-[(实验孔D值-空白孔D值)/(不加药对照组D值-空白组D值)] \times 100%。

1.5 流式细胞术检测Caski细胞的周期

用10 μ mol/L DEX处理siRNA-PMF1和siRNA-NC转染的Caski细胞72 h,胰酶消化收集细胞,用1 ml 75%乙醇(PBS配制),4 °C固定过夜,PBS洗涤细胞,加入碘化丙啶至终质量浓度为0.5 mg/ml,避光染色30 min,再次洗涤细胞并用PBS重悬,经300目尼龙网过滤后用于流式细胞仪分析。

1.6 Western blotting检测Caski细胞中GR蛋白的表达量

用DEX(10 μ mol/L)处理siRNA-NC和siRNA-PMF1转染的Caski细胞72 h,收集细胞并制备细胞裂解液,然后Western blotting法检测细胞裂解液中GR表达量。

1.7 高效液相检测Caski细胞中的多胺含量

用DEX(10 μ mol/L)处理siRNA-NC和siRNA-

PMF1 转染的 Caski 细胞 72 h, 收集细胞并用 PBS 洗涤, 加入 1 ml 细胞裂解液 (0.02 mol/L Tris-HCl, 0.15 mol/L NaCl, 1% Triton X-100, pH 7.5) 冰上裂解 30 min, 12 000×g 离心 10 min 后收集上清液。取裂解液上清 0.8 ml, 加入 1 mmol/L DAH (乙二胺, 内标分子) 0.02 ml、2 mol/L NaOH 0.5 ml 和苯甲酰氯 0.01 ml, 涡旋振荡 30 s, 40 °C 水浴 20 min 后, 加入饱和氯化钠溶液 2 ml 中止反应。上述反应液用 2 ml 乙醚萃取三次, 合并乙醚萃取液, 通风橱挥发干燥, 沉淀用 1 ml 甲醇溶解, 经 0.22 μm 的微孔滤膜过滤后用于 HPLC 检测分析。实验以 Luna C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 为固定相, 乙腈-水 (38:62) 为流动相, 检测波长为 254 nm。

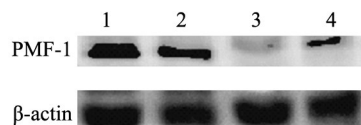
1.8 统计学处理

应用 SPSS 18.0 统计软件, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 siRNA-PMF1 能有效抑制 Caski 细胞中 PMF-1 表达

将设计合成的靶向人 *PMF-1* 的 3 条 siRNA (siRNA1, siRNA2, siRNA3) 和对照 siRNA-NC 分别瞬时转染 Caski 细胞, 48 h 后 Western blotting 法分析细胞内 PMF-1 蛋白的表达水平。结果 (图 1) 显示, 与转染 siRNA-NC 的 Caski 细胞相比较, 3 条 siRNA-PMF1 转染的细胞中 PMF1 蛋白表达量均明显减少, 其中以 siRNA2 对 PMF1 表达的抑制作用最为显著, 故选择 siRNA2 作为 siRNA-PMF1 用于后续实验。



1: siRNA-NC; 2: siRNA1; 3: siRNA2; 4: siRNA3

图1 siRNA-PMF1 能有效抑制 Caski 细胞中 PMF-1 表达

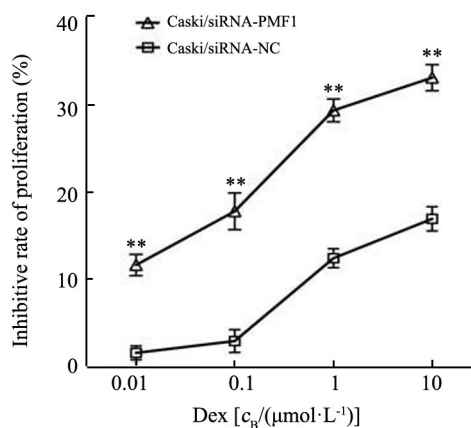
Fig.1 siRNA-PMF1 can efficiently inhibit expression of PMF-1 in Caski cells

2.2 抑制 PMF-1 表达能增强 Caski 细胞对 DEX 的敏感性

用不同浓度 DEX 处理用 siRNA-PMF1 和 siRNA-NC 转染的 Caski 细胞 72 h, 然后 MTT 法分析细胞的增殖状况。结果 (图 2) 显示, 与 Caski/siRNA-NC 细胞相比, DEX 能更显著性地抑制 Caski/siRNA-PMF1 细胞 ($P < 0.01$), 提示 PMF-1 表达抑制后细胞对 DEX 的敏感性显著增强。

2.3 PMF-1 表达下调增强 DEX 诱导的 Caski 细胞周期阻滞

用 DEX (10 μmol/L) 处理 Caski/siRNA-PMF1 和 Caski/siRNA-NC 细胞 72 h, 然后流式细胞术分析细胞周期分布。结果 (表 1) 显示, 与未加 DEX 处理的同种细胞相比, DEX 处理能导致 Caski/siRNA-PMF1 和 Caski/siRNA-NC 的细胞周期发生改变, 其中前者表现为 G1/G0 期细胞数明显减少而 G2 期细胞显著性增加, 后者则表现为 G1/G0 期细胞数明显减少而 S 期细胞显著性增加。当对 DEX 处理的两组细胞进行组间比较时, 发现 Caski/siRNA-PMF1 细胞的 G1/G0 期细胞减少和 S/G2 期细胞增加的程度更加显著 ($P < 0.01$)。上述结果提示, PMF-1 表达下调能有效增强 DEX 对 Caski 细胞分裂的抑制作用。



** $P < 0.01$ vs Caski/siRNA-NC group

图2 DEX 对 Caski 细胞增殖的抑制作用

Fig. 2 Inhibitive effect of the DEX on proliferation of Caski cells

表1 DEX 对 Caski 细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

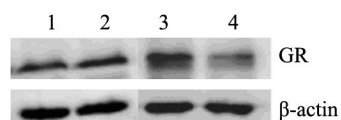
Tab.1 Effect of DEX on cells cycle of Caski cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Group	G0/G1	S	G2
Caski/siRNA-PMF1	74.94±1.80	10.18±2.16	13.72±1.83
Caski/siRNA-PMF1+DEX	61.51±1.59**	12.69±1.62	25.16±2.06**
Caski/siRNA-NC	75.17±1.48	8.50±1.41	15.23±2.67
Caski/siRNA-NC + DEX	69.63±2.77 [△]	14.43±1.51 [△]	15.19±2.07

** $P < 0.01$ vs Caski/siRNA-PMF1 or Caski/siRNA-NC; [△] $P < 0.01$ vs Caski/siRNA-NC

2.4 抑制PMF-1表达增强DEX对Caski细胞中GR表达的诱导

Western blotting结果(图3)显示,未经DEX处理的Caski/siRNA-PMF1和Caski/siRNA-NC细胞之间,GR表达量无明显差异,用10 μmol/L DEX处理细胞72 h后,与对照Caski/siRNA-NC细胞相比,Caski/siRNA-PMF1细胞中GR含量显著增高。这提示,虽然PMF-1表达下调对Caski细胞中GR的基础表达水平没有明显影响,但能增强配体DEX对GR表达的诱导作用。



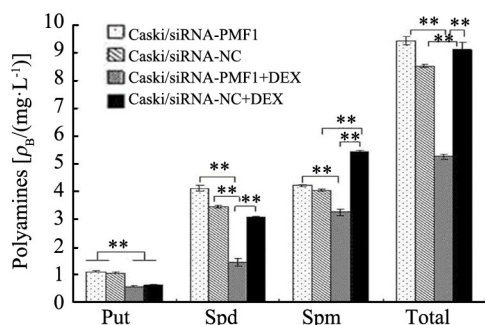
1: Caski/siRNA-PMF1; 2: Caski siRNA-NC; 3: Caski/siRNA-PMF1+DEX; 4: Caski/siRNA-NC+DEX

图3 抑制PMF-1表达对Caski细胞中GR表达的影响

Fig. 3 Effect of silencing PMF-1 on GR expression in Caski cells

2.5 用DEX处理PMF-1表达抑制的Caski细胞导致引多胺含量显著性下降

HPLC法检测了DEX对细胞中多胺含量的影响,结果(图4)发现,未用DEX处理的Caski/siRNA-PMF1细胞中精胺、胍脒和总多胺含量略高于Caski/siRNA-NC细胞;用DEX(10 μmol/L)处理细胞72 h后,Caski/siRNA-NC细胞中精氨酸含量显著增加但总多胺含量无明显改变,而Caski/siRNA-PMF1细胞中的胍脒、精胺和总多胺含量均显著降低($P<0.01$)。以上结果提示,DEX介导的信号通路能干扰多胺代谢途径并下调细胞内的多胺水平。但这一作用受到PMF-1的抑制,用siRNA下调PMF-1表达将解除其对DR的抑制,由此活化DEX/DR信号通路,导致Caski细胞多胺含量下降和细胞增殖抑制。



Put: Putrescine; Spd: Spermidine; Spm: Spermin;
Total: polyamine; $\bar{x} \pm s, n=3, **P<0.01$

图4 DEX对Caski细胞多胺含量的影响

Fig.4 Effect of the DEX on content of polyamines in Caski cells

3 讨论

肿瘤细胞快速生长对多胺含量的高度依赖,使多胺代谢途径成为抗肿瘤治疗的重要新靶点^[13-16]。PMF-1是参与多胺代谢调控的重要辅助转录因子,SHOJI等^[9]研究发现,除参与多胺代谢调节外,PMF-1还能有效抑制细胞中GR的功能,增加细胞中PMF-1表达能通过降低GR活性而且有效阻遏糖皮质激素介导的GR相关信号通路活化。DEX是临床广泛使用的一种糖皮质激素,它通过与GR结合而发挥其抗炎、抗病毒、免疫抑制等生物学功能。近年来研究^[17-20]证实,在多种肿瘤细胞中,DEX能通过诱导细胞凋亡,抑制上皮细胞间质化、抑制糖酵解途径、增加肿瘤细胞对抗癌药物敏感性等机制而发挥有效的抗肿瘤效应。基于上述发现,可推测,肿瘤细胞中的PMF-1有可能通过对GR的抑制作用导致肿瘤细胞对DEX耐受,而下调细胞中PMF-1的表达水平则能增加肿瘤细胞对DEX的敏感性。

为验证上述推测,本研究中采用siRNA基因沉默技术下调人宫颈癌Caski细胞中的PMF-1表达水平,然后分析PMF-1表达抑制是否影响Caski细胞对DEX的药物敏感性。结果发现,与对照细胞相比,DEX对PMF-1表达下调的Caski细胞的增殖抑制作用更为显著,并能将肿瘤细胞更多地阻滞于G2期,这提示,DEX能更有效抑制PMF-1低表达肿瘤细胞的有丝分裂进程。

实验中还分析了DEX处理对DR蛋白表达水平的影响,结果发现,无DEX存在时,对照细胞与PMF-1低表达细胞中的GR含量并无明显差异;用DEX处理后,对照细胞中GR含量无明显改变,但低表达PMF-1的细胞中GR水平显著性增加。结果提示,虽然PMF-1表达下调对Caski细胞中GR的基础表达水平没有明显影响,但能介导DEX对GR表达的诱导作用。

鉴于PMF-1本身具有多胺代谢调节功能,为分析上述DEX对肿瘤的抑制作用是否与细胞内多胺代谢改变相关,实验中采用HPLC技术分析了细胞中的多胺水平。结果显示,PMF-1表达抑制本身能导致细胞内多胺含量轻度升高,但用DEX处理能更显著性降低PMF-1低表达细胞中的多胺水平。由此可推测,DEX/GR介导的信号通路也能干扰多胺代谢途径并下调细胞内的多胺含量,但这一作用受到PMF-1的阻遏,用siRNA下调PMF-1表达将解除其对DR的抑制,由此活化DEX/DR信号通路,导致Caski细胞多胺含量下降和细胞增殖抑制。

综上所述,DEX对人宫颈癌Caski细胞具有一定

的抗肿瘤效应,其机制可能与阻滞细胞周期和下调细胞内多胺水平相关。PMF-1可通过抑制GR活性而增加肿瘤细胞对DEX的耐受,而下调PMF-1表达则将解除其对DEX/DR信号通路的阻遏,导致Caski细胞对DEX敏感性增强。上述研究结果,为基于DEX的抗肿瘤治疗和药物研发提供了新的视角和新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] MILLER-FLEMING L, OLIN-SANDOVAL V, CAMPBELL K, et al. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell[J]. *J Mol Bio*, 2015, 427(21): 3389-3406. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.06.020.
- [2] BATTAGLIA V, DESTEFANO SHIELDS C, MURRAY-STEWART T, et al. Polyamine catabolism in carcinogenesis: potential targets for chemotherapy and chemoprevention[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(3): 511-519. DOI: 10.1007/s00726-013-1529-6.
- [3] WANG C, RUAN P, ZHAO Y, et al. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase regulates cell growth and metastasis via AKT/ β -catenin signaling pathways in hepatocellular and colorectal carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1092-1109. DOI: 10.18632/oncotarget.13582.
- [4] NAKANISHI S, CLEVELAND J L. Targeting the polyamine-hypusine circuit for the prevention and treatment of cancer[J]. *Amino Acids*, 2016, 48(10): 2353-2362. DOI: 10.1007/s00726-016-2275-3.
- [5] MURRAY-STEWART T R, WOSTER P M, CASERO R A. Targeting polyamine metabolism for cancer therapy and prevention[J]. *Biochem J*, 2016, 473(19): 2937-2953. DOI: 10.1042/BCJ20160383.
- [6] KIM H I, SCHULTZ C R, BURAS A L, et al. Ornithine decarboxylase as a therapeutic target for endometrial cancer[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(12): e0189044[2017-11-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189044>. DOI: 10.1371/journal.pone.0189044.
- [7] WANG Y L, DEVEREUX W, STEWART T M, et al. Characterization of the interaction between the transcription factors human polyamine modulated factor (PMF-1) and NF-E2-related factor 2 (Nrf-2) in the transcriptional regulation of the spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT) gene[J]. *Biochem J*, 2001, 355(Pt 1): 45-49.
- [8] WANG Y L, DEVEREUX W, STEWART T M, et al. Cloning and characterization of human polyamine-modulated factor-1, a transcriptional cofactor that regulates the transcription of the spermidine/spermine N(1)-acetyltransferase gene[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(31): 22095-22101. DOI: 10.1074/jbc.274.31.22095.
- [9] SHOJI Y, OSMAN W, ZILLIACUS J. Polyamine-modulated factor 1 represses glucocorticoid receptor activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(1): 176-181. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.07.005.
- [10] SUNDAHL N, CLARISSE D, BRACKE M, et al. Selective glucocorticoid receptor-activating adjuvant therapy in cancer treatments[J]. *Oncoscience*, 2016, 3(7/8): 188-202. DOI: 10.18632/oncoscience.315.
- [11] SCHLOSSMACHER G, STEVENS A, WHITE A. Glucocorticoid receptor-mediated apoptosis: mechanisms of resistance in cancer cells[J]. *Endocrinol*, 2011, 211(1): 17-25. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2009.11.004.
- [12] BALSAS P, ANEL A, MARZO I, et al. Bim is the key mediator of glucocorticoid-induced apoptosis and of its potentiation by rapamycin in human myeloma cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(2): 311-322. DOI:10.1016/j.bbamcr.2009.11.004.
- [13] WANG Y L, Devereux W, Woster P M, et al. Cloning and characterization of a human polyamine oxidase that is inducible by polyamine analogue exposure[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(14): 5370-5373.
- [14] ILARI A, Fiorillo A, Baiocco P, et al. Targeting polyamine metabolism for finding new drugs against leishmaniasis: a review[J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2015, 5(3): 243-252. DOI: 10.2174/138955751503150312141044.
- [15] CERVELLI M, Pietropaoli S, Signore F, et al. Polyamines metabolism and breast cancer: state of the art and perspectives[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 48(2): 233-248. DOI: 10.1007/s10549-014-3156-7.
- [16] KIM Y H, Coon A, Baker A, et al. Antitumor agent PX-12 inhibits HIF-1 α protein levels through an Nrf2/PMF-1-mediated increase in spermidine/spermine acetyl transferase[J]. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2010, 68(2): 405-413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107346/>. DOI: 10.1007/s00280-010-1500-0.
- [17] RAMSEY L B, JANKE L J, MONIQUE A, et al. Efficacy of continuous vs discontinuous dexamethasone in murine models of acute lymphoblastic leukemia[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(8): e0135134[2017-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529108/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0135134.
- [18] AOKI S, MORITA M, HIRAO T, et al. Shift in energy metabolism caused by glucocorticoids enhances the effect of cytotoxic anti-cancer drugs against acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94271-94285. DOI: 10.18632/oncotarget.21689.
- [19] CHOI S H, KIM S W, CHOI D H, et al. Polyamine-depletion induces p27Kip1 and enhances dexamethasone-induced G1 arrest and apoptosis in human T lymphoblastic leukemia cells[J]. *Leuk Res*, 2000, 24(2): 119-127. DOI: 10.1016/S0145-2126(99)00161-7.
- [20] KIM J H, HWANG Y J, HAN S H, et al. Dexamethasone inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(34): 9887-9899. DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9887.

[收稿日期] 2018-01-17

[修回日期] 2018-03-11

[本文编辑] 韩丹,阮芳铭